



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL

25

& Perguntas & Respostas

DMI

○ Degenerescência Macular da Idade

ÍNDICE

1	Classificação da DMI atrófica <i>Luís Gonçalves, MD</i>	3
2	O que sabemos sobre a etiopatogenia da DMI atrófica? <i>Ângela Carneiro</i>	11
3	Qual é a prevalência da DMI atrófica em Portugal e no mundo? <i>Maria da Luz Cachulo, José Costa</i>	15
4	Quais os fatores de risco da DMI atrófica? <i>Miguel Amaro, Ana Ferreira</i>	19
5	Qual a importância do complemento na DMI atrófica e Atrofia Geográfica? <i>João Nascimento, José Henriques, Paulo Caldeira Rosa, Susana Henriques</i>	23
6	O diagnóstico da DMI atrófica. Qual a importância da genética? <i>Lilianne Duarte, João Pedro Marques</i>	35
7	Diagnóstico da DMI precoce e intermédia: quais os tipos de drusen e de depósitos subretinianos e como se visualizam numa avaliação multimodal? <i>Cláudia Farinha, MD, Rufino Silva, MD, PhD</i>	39
8	O diagnóstico da DMI precoce e intermédia: quais os achados na fundoscopia, angiografia fluoresceínica e com indocianina verde? <i>Rui Costa Pereira, Belmira Silva Beltran</i>	49
9	O diagnóstico da DMI precoce e intermédia: quais os achados no OCT e no OCTA <i>Sandra Barrão, Marco Dutra Medeiros, Pedro Camacho</i>	55
10	O diagnóstico da Atrofia Geográfica: quais os achados na fundoscopia, autofluorescência do fundo, angiografia fluoresceínica e com verde de indocianina? <i>Filipe Mira MD, Miguel Amaro MD, Ana Fernandes Fonseca MD</i>	65
11	O diagnóstico da Atrofia Geográfica: quais os achados no OCT e no OCTA? <i>Bernardete Pessoa, Angelina Meireles</i>	69
12	Como monitorizar a progressão da Atrofia Geográfica? <i>Catarina Almeida, Ricardo Faria</i>	77

DMI Degenerescência Macular da Idade

13	Que alterações funcionais podem surgir na DMI precoce e intermédia e na Atrofia Geográfica?	85
	<i>Cláudia Farinha, MD, Rufino Silva, MD, PhD</i>	
14	Pode prevenir-se a DMI precoce e intermédia?	91
	<i>João Rodrigues, Pedro Gomes</i>	
15	O risco de progressão: as alterações fundoscópicas são importantes?	95
	<i>Liliane Duarte, Miguel Ruão</i>	
16	O risco de progressão: a alimentação é importante?	101
	<i>Miguel Raimundo, João Figueira, Maria da Luz Cachulo</i>	
17	O risco de progressão: os suplementos vitamínicos e de antioxidantes são importantes?	107
	<i>Paulo Rosa, Mário Guitana, Ângela Carneiro</i>	
18	A Atrofia Geográfica: como classificar?	111
	<i>Maria da Luz Cachulo, José Costa</i>	
19	A atrofia macular na DMI exsudativa é secundária ao tratamento?	119
	<i>Cláudia Farinha, MD, Mário Guitana, MD, Rufino Silva, MD, PhD</i>	
20	Atrofia geográfica: diagnósticos diferenciais	125
	<i>Miguel Lume, Maria João Furtado</i>	
21	Os novos tratamentos da DMI tardia com Atrofia Geográfica. Perspetivas futuras.	129
	<i>Sara Vaz-Pereira, Joaquim Prates Canelas</i>	
22	É seguro fazer cirurgia de catarata quando há Atrofia Geográfica?	137
	<i>Miguel Raimundo, Mário Neves</i>	
23	Há perspectivas de tratamento da DMI Atrófica?	143
	<i>Angelina Meireles, Bernardete Pessoa</i>	
24	As ajudas visuais e o apoio psicológico são importantes na Atrofia Geográfica?	151
	<i>Tiago M. Rodrigues, Catarina Paiva</i>	
25	Qual o Protocolo de Seguimento na DMI Atrófica?	157
	<i>Rita Flores, José Roque</i>	

1 CLASSIFICAÇÃO DA DMI ATRÓFICA

Luís Gonçalves, MD

Ofthalmocenter, Guimarães

A degenerescência macular da idade atrófica (DMIIa), também denominada de DMI seca, é assim considerada em oposição à DMI húmida, neovascular ou exsudativa e correspondem as duas a fases tardias da DMI.¹

Embora se utilize habitualmente esta divisão da DMI na forma atrófica e na forma neovascular, devemos ter presente que a atrofia da retina pode pré-existir ou desenvolver-se num quadro de neovascularização coroideia.²

O estudo e classificação desta entidade têm-se tornado de grande relevância dado o aumento da sua prevalência e da consequente necessidade de encontrar tratamentos.

No âmbito da DMIIa utiliza-se frequentemente o termo atrofia geográfica (AG) para caracterizar a sua fase atrófica avançada sendo definida pela presença de lesões atróficas bem demarcadas na retina externa, com perda progressiva e irreversível de fotorreceptores, EPR e coriocapilar, resultando na perda de função visual.³

Apesar de a DMIIa ser uma entidade conhecida e descrita já há muitos anos, não existe ainda concordância quanto a uma classificação ou sistematização que seja reprodutível quer na prática clínica quer na realização de estudos científicos. Surgem, por esse motivo, diversas propostas de classificação que vão evoluindo no tempo há medida que surgem novos métodos de diagnóstico e novos equipamentos.

Atualmente o estudo e classificação da DMIIa implica uma avaliação imagiológica multimodal que inclui exames como fotografia do fundo ocular, a autofluorescência do fundo ocular (AFF), a tomografia de coerência ótica, o cSLO, etc.^{4,5}

DMI Degenerescência Macular da Idade

Em 1995 o ARM study group propôs uma classificação baseada em fotografias estereoscópicas do fundo ocular, onde eram procuradas alterações pigmentares, *drusen* e AG e classificada a DMI em precoce e tardia.^{6,7} Outro sistema de classificação - a iniciativa Beckman - introduz também o conceito de DMI intermédia.⁸

Esta divisão da DMI em 3 principais estádios (a DMI precoce, intermédia e tardia) serve de base à classificação internacional de doenças (CID), que na sua 10ª revisão clínica modificada, apresenta as seguintes fases da DMI atrófica.

H35.31 X0	Fase inespecífica	
H35.31 X1	DMI precoce	Combinação de múltiplos <i>drusen</i> pequenos (≤ 63 microns), poucos <i>drusen</i> intermédios (>63 e ≤ 124 microns), ou anomalias do EPR
H35.31 X2	DMI Intermédia	Múltiplos <i>drusen</i> intermédios (>63 e $< \text{ou} = 124$ microns) ou pelo menos um <i>drusen</i> grande (>125 microns)
H35.31 X3	DMI atrófica avançada sem envolvimento sub-foveal	AG não envolvendo a fóvea central
H35.31 X4	DMI atrófica avançada com envolvimento sub-foveal	AG envolvendo a fóvea central

Esta “estratificação” tem em consideração a necessidade de diferenciar os olhos com *drusen* pequenos (em que o risco de progredir para estádios tardios era baixo), daqueles com *drusen* grandes (em que o risco era maior).

Hassani et al., baseados numa avaliação semiológica da DMIa propuseram uma classificação com o intuito de isolar subgrupos homogêneos com diferentes respostas ao tratamento assim como estabelecer uma correlação fenótipo-genótipo.

GRELHA DE CLASSIFICAÇÃO DA ATROFIA PROPOSTA POR HASSANI ET AL.⁷

Forma	Aspeto policíclico
	Aspeto arredondado ou oval não policíclico
Bordos	Nítidos
	Difusos
Localização	Poupa a fóvea (ainda que parcialmente)
	Engloba a fóvea
Tamanho	<1 DD
	1 a 2 DD
	2 a 4 DD
	> 4 DD
Profundidade (sob reserva)	Atrofia coriorretiniana total
	Alterações atróficas do EPR
Outras	...

O termo DMIa tem sido utilizado para caracterizar os olhos com *drusen* grandes, irregularidades EPR, AG ou qualquer combinação destas alterações.⁹ O cálculo da extensão destas lesões apresentava-se difícil e pouco reprodutível mas o surgimento das imagens da AFF tornou possível analisar com maior precisão as áreas envolvidas assim como diferentes comportamentos dos bordos das lesões. Vários tipos de classificações de padrões AFF foram propostos,^{10,11,12} no entanto, a mais utilizada foi proposta pelo grupo de estudo da autofluorescência do fundo ocular na DMI (FAM) com o cSLO.^{13,14}

Este grupo desenvolveu uma classificação das lesões de AG identificando 4 fenótipos primários com base no aumento da autofluorescência (AF) na zona de junção da atrofia:

Classificações de padrões AFF - Grupo de estudo FAM ^{13, 14}	
Focal	Pontos pequenos individuais de aumento de AF na margem da área atrófica.
Em banda	Banda contínua, pontilhada (ou em anel) de AF aumentada, circundando toda a área atrófica.
Dispersa	Grandes áreas irregulares de aumento de AF fora da área atrófica
Difusa	AF aumentada na margem da área atrófica e para fora dessa zona.

O fenótipo difuso foi ainda subdividido em 4 padrões adicionais:

Reticular	Várias linhas de AF aumentada com uma orientação radial
Ramificada	Aumento difuso da AF com um padrão ramificado fino
Granulado fino	Uma grande área de AF aumentada com uma aparência granular em torno da AG e uma fronteira clara entre AF aumentada e a AF normal
Granulado fino com pontos periféricos	Aumento difuso da AF em torno da área atrófica “salpicada” com pequenas lesões alongadas com AF aumentada

Estes fenótipos e as diferentes expressões de AF mostraram-se preditivos do alargamento da AG sendo a forma difusa granulada com pontos periféricos a que apresentou uma maior taxa de crescimento das lesões.¹⁵

Um estudo conduzido por Biarnes et al. analisou os fenótipos de AF e, com o objetivo de simplificar, propôs uma classificação denominada de análise da classe latente (ACL) que pretende fornecer novas classes latentes desprovidas de critérios subjetivos.¹⁶

Classes latentes propostas por Biarnes et al.¹⁶

Classe 1	Pequenas áreas de atrofia foveal sem aumento da AFF
Classe 2	Áreas de atrofia pequenas a moderadas com aumento da AFF geralmente justa-atrófica
Classe 3	Áreas moderadas de atrofia com aumento da AFF, predominantemente multifocal
Classe 4	Grandes áreas de atrofia, predominantemente multifocal, com maior AFF em qualquer outro local
Classe 5	Grandes áreas de atrofia com aumento AFF justa-atrófica

O grupo CAM (*Classification of Atrophy Meetings*) recomenda a utilização do OCT como método de referência para a definição dos diferentes estádios de atrofia. É, no entanto, reconhecido que na prática clínica existem casos de classificação questionável e para os quais é necessária uma avaliação imagiológica multimodal. Este grupo recomenda o uso de 4 termos para a atrofia na DMI: atrofia completa do EPR e da camada externa da retina (cRORA), atrofia incompleta do EPR e da camada externa da retina (iRORA), atrofia completa da camada externa da retina e atrofia incompleta da camada externa da retina. Esta terminologia é usada em olhos com atrofia, independentemente de existir ou não associadamente, neovascularização da coróide, ficando o termo de atrofia geográfica reservado para os casos em que não existe neovascularização. AAG seria assim um subconjunto do cRORA.⁶

Uma das formas de classificação da AG tem em conta a taxa de crescimento que se considera ser um elemento importante no estudo de várias modalidades de tratamento em estudos clínicos. Tem-se verificado que a taxa de crescimento da AG se relaciona significativamente com a forma das lesões tendo sido criado para o efeito o chamado índice de circularidade (IC) da AG. Trata-se de uma medida objetiva da irregularidade que varia de 0 a 1 e permite diferenciar as taxas de crescimento da AG em olhos com lesões pré-existentes. Com este índice a AG é classificada em 3 categorias:

DMI Degenerescência Macular da Idade

Índice de circularidade (IC) da AG	
Rapidamente progressiva	IC < 0,25
Moderadamente progressiva	IC entre 0,25-0,75
Lentamente progressiva	IC > 0,75

Este método de classificação só se mantém válido por um período de cerca de 2 anos dado que o IC sofre alterações ao longo do tempo.¹⁷ Os limites das lesões de AG (a junção entre a retina aparentemente saudável e a AG) têm sido também amplamente estudados no sentido de estratificar e classificar a AG. Qu J. et al, utilizando o OCT-SD propõem uma classificação baseada na constatação da existência de áreas onde os fotorreceptores surgiam aparentemente preservados apesar da ausência do EPR e de áreas onde surgia perda dos fotorreceptores apesar da aparente preservação do EPR. Propuseram assim 3 tipos de limites da AG:

Tipo 0	Correspondência exata entre o limite do defeito do EPR e o limite do defeito dos fotorreceptores
Tipo 1	A área de perda dos fotorreceptores que se estende para lá dos limites do defeito do EPR
Tipo 2	O defeito no EPR estende-se para lá do defeito nos fotorreceptores

Os mesmos autores classificaram também em 4 subgrupos a zona juncional nasal e temporal consoante a irregularidade, ou não, do bordo do EPR e a presença ou ausência de detritos ao nível dos fotorreceptores: o subgrupo “a+” caracterizado por um bordo suave do EPR e detritos; o subgrupo “a2” caracterizado por um bordo suave do EPR mas sem detritos; o subgrupo “b+” caracterizado por um bordo irregular do EPR e detritos; por fim o subgrupo “b2” caracterizado por um bordo irregular do EPR mas sem detritos. Num mesmo olho e numa mesma lesão são observadas, em proporções diferentes, os vários tipos de configurações do bordo das lesões.¹⁸

Apesar destas variadas classificações da DMIa não existe ainda uma escala de gravidade padronizada que avalie a gravidade da doença de um paciente num determinado momento e que subsequentemente permita acompanhar a progressão da doença. Uma escala validada ajudará a padronizar e a classificar a DMIa.¹⁹

Bibliografia:

1. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund K, Sadda S: The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125(3):369-390.
2. Schmitz-Valckenberg S: The Journey of "Geographic Atrophy" Through Past, Present and Future". *Ophthalmologica*, 2017;237(1):11-20.
3. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurengi G, Chew Y, Fleckenstein M, Holz FG: Geographic atrophy: semantic considerations and literature review. *Retina*, 2016;36:2250-2264.
4. Holz G, Sadda R, Staurengi, G et al: Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*, 2017;124:464-478.
5. Sadda R, Guymer R, Holz G, et al.: Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: Classification of atrophy report 3. *Ophthalmology*. 2018; 125(4):537-548.
6. Bird C, Bressler M, Bressler B, et al.: An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*, 1995;39:367-374.
7. Hassani T et al. SPA-2: Sémiologie du phénotype de la dégénérescence maculaire liée à l'âge: forme atrophique. *J Fr Ophtalmol*, 2011;34(2):83-90.
8. Ferris L III, Wilkinson P, Bird A, et al.: Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013;120:844-851.
9. Chakravarthy U: Classification of age-related macular degeneration; A system is needed that both clinicians and patients can understand. *Retinal Physician*, Volume: 9, Issue: Oct 2012: 47 - 49.
10. Holz G, et al.: Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42(5): 1051-1056.
11. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik J, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 874-8.
12. Jeong J, Hong H, Chung K, Kim L, Kim K, Park P: Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye* 2014; 28: 209-18.
13. Bindewald A, et al.: Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89(7):874-878.

14. Lim C, Layton J: Prognostic implications of imaging in atrophic macular degeneration and its use in clinical practice and clinical trial design. *Clin. Exp. Ophthalmol*, 2016; 44(5):410-21.
15. Holz G et al.: Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2007; 143(3): 463–472
16. Biarnes M, Forero G et al.: Reappraisal of geographic atrophy patterns seen on fundus autofluorescence using a latent class analysis approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 8302–8.
17. Domalpally A, Danis P, White J, et al.: Circularity index as a risk factor for progression of geographic atrophy. *Ophthalmology*, 2013;120:2666–2671.
18. Qu J, Velaga B, Hariri H, et al.: Classification and quantitative analysis of geographic atrophy junctional zone using spectral domain optical coherence tomography. *Retina*. 2017 Aug 22.doi: 10.1097/IAE.0000000000001824. [Epub ahead of print]
19. Spaide F; Improving the age-related macular degeneration construct: A New Classification System. *Retina*. 2017; 1–9.

2 O QUE SABEMOS SOBRE A ETIOPATOGENIA DA DMI ATRÓFICA?

Ângela Carneiro

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João

Instituto CUF de Diagnostico e Tratamento

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) é uma doença com etiopatogenia multifactorial e complexa. Tem como principais fatores de risco não modificáveis a idade e polimorfismos genéticos.^{1,2} Por outro lado, o tabagismo e fatores nutricionais, têm sido apontados como os fatores de risco modificáveis mais consistentemente encontrados nos estudos realizados até à data.^{3,4} Apesar de a idade ser um importante fator de risco, a DMI não corresponde apenas ao envelhecimento normal.

Com o envelhecimento normal surgem alterações nos fotorreceptores (FR), epitélio pigmentado da retina (EPR), membrana de Bruch e coriocapilar, difíceis de distinguir da DMI. Onde acaba o envelhecimento normal e começa a doença é uma fronteira difícil de estabelecer. Com a idade surgem redução da densidade dos FR, aumento do conteúdo de lipofuscina no EPR, aumento do conteúdo lipídico da membrana de Bruch, com diminuição da sua permeabilidade, e diminuição do lúmen e do fluxo na coriocapilar.^{5,6}

Por outro lado, a retina é um tecido particularmente propenso à produção de radicais livres de oxigénio que geram um ambiente pró-oxidativo. A sua elevada tensão de oxigénio, a alta densidade celular e elevados níveis metabólicos na fóvea, a alta concentração de ácidos gordos insaturados e compostos suscetíveis de oxidação, associados à exposição do tecido a doses cumulativas de radiação, fazem da retina um ambiente propício à ocorrência de stress oxidativo.^{7,8} A retina tem mecanismos intrínsecos de defesa através de um sistema antioxidativo com múltiplos componentes,

DMI Degenerescência Macular da Idade

sendo as vitaminas C e E, e os carotenoides (luteína e zeaxantina) os mais importantes.⁹ Com a idade a produção de radicais livres aumenta e os mecanismos defensivos diminuem, levando a aumento potencial da lesão oxidativa.^{10,11} As espécies reativas de oxigênio podem reagir com proteínas, DNA e membranas lipídicas, comprometendo a integridade dos lisossomos e a capacidade fagocítica do EPR.¹² Por seu lado, a lesão do EPR leva a uma reação inflamatória de baixo grau na membrana de Bruch e na corioideia. A lesão do EPR e a inflamação levam à produção de uma matriz extracelular anormal que por sua vez compromete o comportamento biológico do EPR, podendo causar lesão adicional da retina, EPR e da corioideia. Existe assim uma combinação de stress oxidativo, inflamação, alterações da matriz extracelular, genética e alteração do comportamento biológico do EPR que concorrem na patogênese da DMI.⁵

Alguns estudos sugerem que os marcadores genéticos nos caucasianos, associados à progressão para as formas avançadas da doença, mostram uma colaboração diferencial de certos SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*), influenciando o desenvolvimento de neovascularização corioideia (NVC) ou de atrofia geográfica (AG).^{13,14} Cerca de 50% da hereditariedade da DMI pode ser explicada pelo SNP num exon codificante do fator H do Complemento (CFH).¹⁵⁻¹⁷ Assim, o efeito inibitório do CFH na via do complemento está diminuído, levando à sua hiperativação. Este fenótipo hiperinflamatório apresenta reação excessiva à lesão celular e à presença de *debris* na retina. Nesses indivíduos a inflamação tecidual pode estar agravada, não só devido à ativação da cascata do complemento, mas também do inflamossoma NLRP3.^{18,19} A ativação do sistema do complemento leva à ativação em cadeia do inflamossoma, com ação mediada pelas citocinas IL-1 β e IL-18 e ocorrência final de piroptose e apoptose.²⁰ A inter-relação destas duas importantes vias é objeto de importantes investigações em curso. Quando os componentes reguladores destas vias estão comprometidos, a inflamação pode levar à morte celular característica da AG.²¹ Assim, a desregulação da cascata do complemento emergiu como fator chave na patofisiologia da AG, baseado em evidência de estudos genéticos, histológicos e pré-clínicos.^{21,22}

Por outro lado, alguns autores pensam que na AG as células imunes circulantes podem ter acesso limitado à retina em processo degenerativo, levando a incapacidade de

reparação do tecido lesado e ao aparecimento de largas áreas de degenerescência do EPR e dos FR. As áreas de degenerescência expandir-se-iam devido à libertação, pelas células do EPR danificado, de citocinas e de estimuladores inflamatórios tóxicos, que danificariam mais células adjacentes.²⁰

Bibliografia:

1. Priya RR, Chew EY, Swaroop A. Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges, and opportunities for disease management. *Ophthalmology*. Dec 2012;119(12):2526-2536.
2. Awh CC, Lane AM, Hawken S, Zanke B, Kim IK. CFH and ARMS2 genetic polymorphisms predict response to antioxidants and zinc in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. Nov 2013;120(11):2317-2323.
3. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. Jun 2007;114(6):1157-1163.
4. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. Jun 12 2008;358(24):2606-2617.
5. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology*. Apr 2004;122(4):598-614.
6. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. Oct 5 2006;355(14):1474-1485.
7. Lien EL, Hammond BR. Nutritional influences on visual development and function. *Progress in retinal and eye research*. May 2011;30(3):188-203.
8. Carneiro A, Andrade JP. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:6469138.
9. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Molecular vision*. Nov 3 1999;5:32.
10. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*. Sep-Oct 2000;45(2):115-134.
11. Liles MR, Newsome DA, Oliver PD. Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium. *Archives of ophthalmology*. Sep 1991;109(9):1285-1288.

12. Offord E, van Poppel G, Tyrrell R. Markers of oxidative damage and antioxidant protection: current status and relevance to disease. *Free radical research*. Nov 2000;33 Suppl:S5-19.
13. Sobrin L, Ripke S, Yu Y, et al. Heritability and genome-wide association study to assess genetic differences between advanced age-related macular degeneration subtypes. *Ophthalmology*. Sep 2012;119(9):1874-1885.
14. Perlee LT, Bansal AT, Gehrs K, et al. Inclusion of genotype with fundus phenotype improves accuracy of predicting choroidal neovascularization and geographic atrophy. *Ophthalmology*. Sep 2013;120(9):1880-1892.
15. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. Apr 15 2005;308(5720):419-421.
16. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. Apr 15 2005;308(5720):385-389.
17. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. Apr 15 2005;308(5720):421-424.
18. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nature medicine*. May 2012;18(5):791-798.
19. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell*. May 11 2012;149(4):847-859.
20. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nature reviews. Immunology*. Jun 2013;13(6):438-451.
21. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The Pathophysiology of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration and the Complement Pathway as a Therapeutic Target. *Retina*. May 2017;37(5):819-835.
22. Grassmann F, Fleckenstein M, Chew EY, et al. Clinical and genetic factors associated with progression of geographic atrophy lesions in age-related macular degeneration. *PloS one*. 2015;10(5):e0126636.

3 QUAL É A PREVALÊNCIA DA DMI ATRÓFICA EM PORTUGAL E NO MUNDO?

Maria da Luz Cachulo,^{1,2,3} José Costa^{1,2,3}

¹Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal;

²Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra, Portugal;

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) é a principal causa de défice visual na população idosa dos países desenvolvidos, incluindo os da Europa e, naturalmente, Portugal.¹ À escala mundial, estima-se que aproximadamente 30 a 50 milhões de pessoas estejam afetadas por esta patologia,² que este numero possa aumentar nas próximas décadas, como consequência do envelhecimento populacional,^{1,3,4} e que cerca de 14 milhões de indivíduos estejam legalmente cegos ou sofram grave perda visual secundária a DMI.^{5,6}

São conhecidos dois estádios evolutivos de apresentação da doença, a DMI precoce que se caracteriza pela presença de *drusen* e alterações pigmentares e a DMI tardia com dois subtipos - atrofia geográfica (AG) e neovascularização coroideia (DMI-NV).⁷ Considerando que a DMI-NV constitui uma forma de apresentação particular desta patologia, este capítulo visa abordar a expressão da DMI atrófica, incluindo as formas precoces, que engloba a intermédia (ver capítulo 1 para classificação da DMI) e a AG, em Portugal e no mundo.

A DMI atrófica constitui a forma mais prevalente da doença, sendo responsável por 80% da totalidade dos casos. Apesar das formas precoce e intermédia não se manifestarem por perda visual significativa, a AG é responsável por 10 a 20% das causas de cegueira legal associadas a esta doença⁸ e estima-se que afete cerca de 5 milhões de pessoas em todo o mundo.⁹

DMI Degenerescência Macular da Idade

A meta-análise de Friedman de 2004, reportada pelo grupo do estudo AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*)⁴, constitui uma das mais realistas estimativas de prevalência da DMI nos países envolvidos da América do Norte, Europa e Austrália, tendo incluído um total de 25 000 participantes de diferentes estudos populacionais. Nesta meta-análise reportou-se uma forte associação entre a idade e o aumento da prevalência de *drusen* ≥ 125 μm , AG e DMI-NV. Neste estudo não foi avaliada a taxa de prevalência da forma mais precoce de DMI, tendo-se optado por determinar apenas a estimativa de prevalência de uma das formas de apresentação da DMI intermédia (a presença de *drusen* de diâmetro ≥ 125 μm) por se considerar um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da DMI tardia. Em indivíduos de raça caucasiana, foi reportado um aumento da prevalência desta lesão de DMI de 1,5% entre os 40-49 anos para 29% em mulheres e 23% em homens acima dos 80 anos. Apesar de nenhuma forma de DMI tardia ter sido encontrada nos participantes brancos com menos de 50 anos, a AG surgiu em 9% das mulheres e 7% dos homens no grupo etário ≥ 80 anos.

O consórcio do *European Eye Epidemiology* (E3) avaliou a prevalência da DMI precoce e tardia na Europa entre 1990 e 2013, tendo por base um total de cerca de 42 000 participantes com 40 anos ou mais, provenientes de 14 estudos populacionais de 10 países da Europa.¹⁰ Globalmente, reportou-se uma taxa de prevalência de DMI precoce e tardia de 13,2% e 3,0%, respetivamente, nos indivíduos com idade ≥ 70 anos. Considerando as diferenças regionais, objetivou-se que o norte da Europa detinha uma maior taxa de prevalência de DMI precoce e tardia. Esta última tendência estaria relacionada com uma mais alta prevalência de DMI-NV nos países do Norte. Este achado, apesar de estar de acordo com objetivado no *Tromso Eye Study*,¹¹ contrasta com o de outros estudos desenvolvidos no norte da Europa e que reportam prevalências superiores de AG relativamente à DMI-NV (*EUREYE*, *Reykjavik Eye Study* e *Oslo Macular Study*).¹²⁻¹⁴

No *Coimbra Eye Study*,^{15,16} o primeiro estudo epidemiológico português na área da DMI e que integrou a meta-análise do E3, a taxa de prevalência de DMI precoce e tardia na população analisada com idade ≥ 55 anos foi de 11,2% e 0,98% respetivamente,

tendo as duas formas de DMI tardia surgido numa relação de 1:1. Considerando as duas subpopulações analisadas no estudo, uma costeira (Mira) e outra do interior (Lousã), verificou-se que na primeira a forma mais prevalente foi a DMI-NV, tendo o oposto sido verificado na população do interior. Adicionalmente, comparando as duas subpopulações, verificou-se que, para as duas formas de DMI, precoce e tardia, a estimativa de prevalência foi significativamente superior na amostra populacional do interior do país. Objetivou-se uma prevalência de DMI precoce e tardia de 6,99% e 0,67%, respetivamente, na vila costeira e de 15,39% e 1,29% para população rural do interior.

Considerando a população portuguesa com 55 anos ou mais, a estimativa de prevalência para qualquer forma de DMI, ajustada ao sexo e idade, é de 12,48%, com as formas tardias responsáveis por 1,16% dos casos. A AG é responsável por 0,61% dos casos e a DMI-NV por 0,55%. Extrapolando os dados obtidos para a população portuguesa é possível estimar que cerca de 400 000 indivíduos na faixa etária considerada apresentam sinais fundoscópicos de DMI e que, destes, 37 000 apresentam sinais de DMI tardia, com quase 20 000 a apresentarem a forma tardia atrófica da doença.

Bibliografia:

1. Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(5):629–38.
2. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(2).
3. Lindekleiv H, Erke MG. Projected prevalence of age-related macular degeneration in Scandinavia 2012-2040. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):307–11.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, DeJong PTVM, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564–72.

5. WHO. Magnitude and causes of visual impairment. Fact Sheet #282. 2007;(November 2004):6–7.
6. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004;82(11):844–51.
7. de Jong PTVM. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1474–85.
8. Buch H, Nielsen N V., Vinding T, Jensen GB, Prause JU, La Cour M. 14-Year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: The Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology.* 2005;112(5):787–98.
9. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: A meta-analysis. *Ophthalmology.* 2012;119(3):571–80.
10. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1753–63.
11. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindekleiv H, Njølstad I. Prevalence of Age-related Macular Degeneration in Elderly Caucasians: The Tromsø Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1737–43.
12. Augood CA, Vingerling JR, De Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol.* 2006;124(4):529–35.
13. Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in iceland: Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(3):379–85.
14. Björnsson ÓM, Syrdalen P, Bird AC, Peto T, Kinge B. The prevalence of age-related maculopathy (ARM) in an urban Norwegian population: The Oslo macular study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(5):636–41.
15. Cachulo M da L, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Láíns I, Vieira A, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Portugal: The Coimbra Eye Study - Report 1. *Ophthalmologica.* 2015;233(3–4):119–27.
16. Cachulo MDL, Lains I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques JP, et al. Age-related macular degeneration in Portugal: prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. The Coimbra Eye Study - Report 2. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(1):1–12.

4 QUAIS OS FATORES DE RISCO DA DMI ATRÓFICA?

Miguel Amaro¹, Ana Ferreira²

¹Director de Serviço do Oftalmologia do Hospital Vila Franca de Xira

²Assistente hospitalar, Serviço do Oftalmologia do Hospital Vila Franca de Xira; Membro da sociedade portuguesa de oftalmologia desde 2004. Membro do GER desde 2016

A DMI representa a principal causa de perda visual grave nos países desenvolvidos. Como tal, é importante a identificação dos fatores de risco sobre os quais podemos intervir de modo a prevenir ou modificar o curso desta patologia.

A DMI é considerada uma doença multifatorial, para a qual contribuem uma genética complexa e vários fatores ambientais.

Podemos dividir os fatores de risco em **não modificáveis** (idade, etnia, fatores genéticos), e em **modificáveis** (tabagismo, dieta).

O risco de DMI aumenta com a **idade**. Os sinais de DMI aparecem a partir dos 50 anos de idade, com ou sem sintomas visuais. O risco aumenta em 3 vezes numa população com idade superior a 75 anos quando comparada com um grupo de indivíduos entre os 65 e 74 anos (*Beaver Dam Eye Study*; *Framingham Eye Study*).¹

As **populações** Caucasianas e Asiáticas apresentam um risco aumentado de DMI comparativamente com as populações Hispânicas e Africanas. Os estadios mais avançados de DMI, são mais frequentes entre os caucasianos.²

Estudos **genéticos** moleculares determinaram uma forte associação entre o factor de complemento H (Polimorfismo do gene do complemento H (Y402H)) e o aumento do risco de DMI. Outros genes foram igualmente identificados nomeadamente: ARMS2, HTRA1, C2, C3, CFB, ABCR, APOE, CCL2, CX3CR1, ERCC6, FSCN2, HMCN1,

DMI

Degenerescência Macular da Idade

HTRA1, LOC387715, PLEKHA1, TIMP3. A variabilidade destes genes expressa pelo seu polimorfismo, contribui para a ocorrência e progressão da DMI.^{3,4}

O **tabagismo** é considerado o fator modificável mais importante, aumentando significativamente o risco de DMI. Tem uma relação dose resposta, uma vez que o risco relativo aumenta com o consumo de maços/ano. Foram realizados estudos em que fatores de confusão tais como fatores socioeconômicos, consumo de álcool e doença cardiovascular foram controlados, por forma a avaliar e comparar a presença significativa de DMI entre fumadores e não fumadores acima dos 75 anos. Os fumadores têm o risco aumentado entre 2.4 e 6.6 vezes para desenvolver perda de visão associada a DMI. Por outro lado, a cessação tabágica está associada a uma redução do risco de progressão da DMI. Ex fumadores têm um risco de 1.13 face a não fumadores. O risco de desenvolver DMI nos indivíduos que não fumam há mais de 20 anos é comparável ao risco dos não fumadores.^{5,6}

O fumo do tabaco tem cerca de 4000 componentes tóxicos. Os mais relevantes são a nicotina, hidroquinona (efeito na espessura da membrana de Bruch encorajando depósitos sub-epitélio pigmentado) e o cádmio.⁷

No que diz respeito aos **hábitos alimentares**, vários estudos identificam uma associação entre o consumo de gordura e o desenvolvimento da DMI. O consumo de alimentos ricos em ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ómega 3 (peixe), está associado a um risco reduzido de DMI. Os resultados do estudo AREDS demonstraram um efeito benéfico no uso de suplementação de zinco e vitaminas antioxidantes (vitamina C, E e betacaroteno). Os resultados do AREDS 2, suportam a substituição do betacaroteno pela luteína/zeaxantina.^{5,7}

O consumo de **álcool** em quantidades acima do normal aumenta o risco. O seu consumo **moderado** tem gerado dados inconsistentes, havendo algumas evidências no sentido de que o consumo moderado de vinho possa conferir um efeito protetor (0.86 razão probabilidade).⁷

Relativamente à **aspirina**, o *Beaver Dam Eye Study* reportou o aumento da incidência de DMI avançada em doentes que tomam aspirina pelo menos duas vezes por semana durante 10 anos, comparados com os que não tomaram aspirina. Outros estudos demonstraram um potencial efeito protetor da aspirina relativamente ao desenvolvimento de DMI. Dada a variabilidade dos resultados, recomenda-se manter a aspirina em doentes com indicação clínica.⁷

Outros fatores nomeadamente o aumento do índice de massa corporal, está associado a um risco aumentado de DMI (1.78 razão probabilidade). Marcadores inflamatórios, como a velocidade de sedimentação e a proteína C reativa estão associados a um risco aumentado de DMI. Outros fatores possíveis que foram considerados em diversos estudos são fatores hormonais, exposição solar, olhos hipermetropes e com iris claras (1.22 a 5.0 razão de probabilidade).^{7,8}

Bibliografia:

1. Klein R, Klein BEK, Linton KLP (1991). Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99: 933-943.
2. Friedman, D. S., Katz, J., Bressler, N. M., Rahmani, B., & Tielsch, J. M. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore eye survey. *Ophthalmology*, 106(6), 1049-1055.
3. Smalldozic D, Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, Johannes PHV, Keunen JEE, Kirchhof B, Yoyng CB, Klevering BJ, Koenekoop RK, Fauser S, den Hollander AI (2012). Cumulative Effect of Risk Alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the Response to Ranibizumab Treatment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* (in press). p 1-8.
4. Berber, P., Grassmann, F., Kiel, C. and Weber, B.H., 2016. An Eye on Age-Related Macular Degeneration: The Role of MicroRNAs in Disease Pathology. *Molecular Diagnosis & Therapy*, pp.1-13.
5. Leibowitz Hm, Krueger DE, Maunder LR, et al (1980) The Framingham Eye Study Monograph. *Surv Ophthalmol* 24:335-610.

6. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL (2005). 28,000 Cases of age related macular degeneration causing visual loss in people aged 75 years and above in the United Kingdom may be attributable to smoking. *Br J Ophthalmol* 89: 550-553.
7. Emma J Berrow, Hannah E Bartlett, Frank Eperjesi, Jonathan M Gibson *European Ophthalmic Review*, 2011;5(2):143-153
8. Sandberg MA, Tolentino Mj, Miller S, Berson EI, Gaudio AR. (1993) Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 100: 1009-113.

5 QUAL A IMPORTÂNCIA DO COMPLEMENTO NA DMI ATRÓFICA E ATROFIA GEOGRÁFICA?

João Nascimento,¹ José Henriques,² Paulo Caldeira Rosa,² Susana Henriques³

¹IRL - Instituto de Retina de Lisboa, Hospital Beatriz Ângelo

²IRL - Instituto de Retina de Lisboa; IOGP - Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto

³Interna de Formação Específica, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE

A patogénese da DMI atrófica (DMIIa) e da Atrofia Geográfica (AG) apresenta-se como multifactorial. Está associada a fatores de stress intrínsecos e extrínsecos ao epitélio pigmentado retiniano (EPR), particularmente o stress oxidativo causado pela alta taxa metabólica dos fotorreceptores, foto-oxidação e múltiplos stresses ambientais como o fumo do cigarro e a exposição solar. Com o envelhecimento, o dano causado por este stress cumulativo resulta no aparecimento de depósitos: *drusen* (extracelular) e lipofusцина (intracelular).¹ Os drusa (detritos celulares, lipídicos, lipoproteínas, depósitos amilóides), a lipofusцина (subprodutos da degradação do segmento externo dos fotorreceptores, pobremente definido mas conhecido como contendo proteínas, lípidos e alguns fluoróforos, como exemplo o A2E, um fluoróforo com potencial de fototoxicidade para o EPR), bem como outros produtos de stress oxidativo, tais como os produtos finais da glicosilação, provocam inflamação através de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, como os da cascata do complemento e o do inflamassoma NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3).² Quando os agentes reguladores destas vias estão alterados ou comprometidos, como sucede em alguns fenótipos genéticos da cascata do complemento, a inflamação crónica pode, em última instância, levar à morte celular das células retinianas, característica da AG. A inibição do complemento foi identificada como uma via chave para a intervenção terapêutica, e múltiplos fármacos que visam a via do complemento estão atualmente em ensaios clínicos.

A cascata do complemento

Um dos principais fatores que contribui para a patogênese da DMI é a inflamação mediada pela cascata do complemento.^{3,4} A cascata do complemento está principalmente envolvida na detecção e remoção de agentes patogênicos, como as bactérias.^{5,6-12} Esta via envolve um complexo processo que integra a participação de múltiplas células e proteínas que se encontram na circulação sistêmica. A ativação da cascata do complemento promove a inflamação, opsonização, fagocitose e morte celular através da formação do complexo de ataque de membrana (CAM).

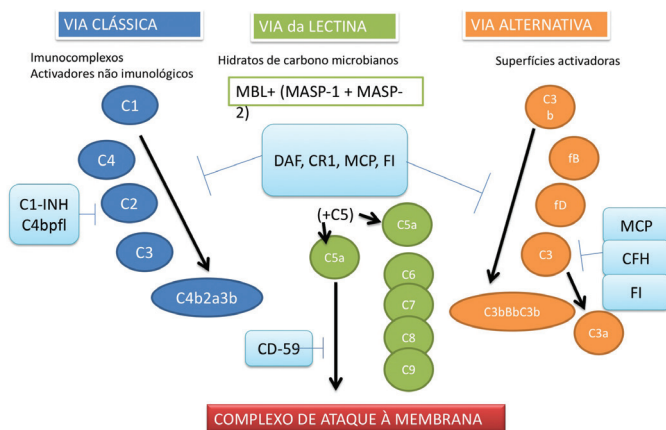


Figura 1: Cascata do complemento.

A cascata do complemento possui três vias diferentes, cada uma ativada por diferentes fatores: complexos de antígeno-anticorpo (via clássica do complemento), polissacarídeos em microrganismos (via do complemento da lectina) e superfícies de células patogênicas (via alternativa do complemento).¹³⁻¹⁴ Além disso, a via alternativa do complemento apresenta continuamente uma ativação espontânea de baixo nível. Estas diferentes vias convergem com a clivagem do fator C3 do complemento em C3a e C3b, que induzem a inflamação e “sinalizam” (opsonizam) células para a fagocitose, respetivamente. Nas células hospedeiras, fatores endógenos fecham a cascata do

complemento. A nível fisiopatológico, a cascata do complemento activa a clivagem do fator de complemento C5, que desencadeia a morte celular por fagocitose, inflamação e, finalmente, ativação do CAM. De notar, que variantes genéticas associadas ao risco AG implicam fortemente a via alternativa do complemento na sua patogénese.¹⁵⁻¹⁶

Evidência da Disfunção da Cascata do Complemento na DMI atrófica e na sua progressão para a Atrofia Geográfica.

A associação da participação fisiopatológica da disfunção da cascata do complemento na DMI é suportada por três linhas principais de evidência:

- Primeiro, estudos de associação de genotipagem (GWAS, genome-wide association study)** identificaram variantes associadas à DMI em genes de fatores de complemento, particularmente aos CFH que promovem a fase terminal da via alternativa do complemento em células hospedeiras.¹⁵
- Segundo, os pacientes com GA exibem alterações em componentes da cascata de complemento tanto a nível sistémico quanto localmente dentro do olho.

** Os estudos de associação genómica (estudo GWA, ou GWAS), também conhecidos como estudos de associação de genoma total (estudo WGA, ou WGAS), são estudos observacionais de um conjunto genómico de variantes genéticas em diferentes indivíduos para avaliar se alguma variante está associada a uma característica. Quando aplicados a dados humanos, os estudos GWA comparam o DNA de participantes com diferentes fenótipos para um determinado traço ou doença. Fazem comparações entre pessoas com uma doença (casos) e pessoas similares mas sem a doença (controlo). Esta abordagem é conhecida como fenótipo-primeiro, em que os participantes são classificados primeiro pela manifestação clínica, em oposição ao genótipo-primeiro. Cada pessoa fornece uma amostra de DNA, a partir da qual milhões de variantes genéticas são lidas usando “arrays SNP”. Se um tipo de variante (um alelo) for mais frequente em pessoas com a doença, a variante é associada à doença. Os SNP associados são então considerados como marcadores de uma região do genoma humano que pode influenciar o risco de doença.

DMI Degenerescência Macular da Idade

- Finalmente, essas observações são apoiadas por pesquisa pré-clínica *in vitro* e em ratos, que demonstrou que a disfunção do complemento está associada ao desenvolvimento de patologia AG-like.¹⁶

As evidências que suportam o papel da disfunção da cascata do complemento na patogênese da DMI e da AG são discutidas em detalhe abaixo.

Evidência da genética na disfunção da cascata do complemento da AG

O desenvolvimento das formas avançadas da DMI é fortemente influenciado pela genética. Os primeiros estudos GWAS identificaram uma variante comum no gene CFH associado ao risco DMI (CFH Y402H).¹⁷⁻²⁰ Mais recentemente, uma meta-análise e validação de sequenciamento dos dados GWAS, que avaliou 17.100 casos de AMD avançada e 60.000 controles para variáveis de risco de DMI, identificaram 19 polimorfismos de nucleótido único (SNPs), dos quais quatro estão contidos em genes da cascata do complemento (CFH, CFI, C3, C2 / CFB).²¹ Outros SNPs identificados estão associados a genes envolvidos no metabolismo lipídico, na remodelação da matriz extracelular e na angiogênese.²¹ Além disso, variáveis de codificação raramente identificadas foram identificadas em CFI, CFH, C3 e C9.²²⁻²⁷

Muitas dessas variantes estão associadas a um aumento da ativação ou diminuição da inativação da cascata do complemento, alterando assim o equilíbrio fisiológico a favor de um aumento dos processos inflamatórios, fornecendo uma forte evidência para o envolvimento da cascata do complemento na DMI. Cada uma das variantes CFH Y402H, CFH R1210C e C3 K155Q prevê reduzir a interação entre CFH e C3b, diminuindo assim a inativação da cascata do complemento e potencialmente aumentando a ampliação do feedback da via alternativa do complemento.^{18,22,24-28} Note-se que a variante rara e altamente penetrante de CFH R1210C está associada a um início de DMI²³ 6 anos mais cedo e é também um alelo de risco para glomerulopatias raras ligadas à regulação inadequada da via do complemento.²⁹ Pacientes com estas glomerulopatias também apresentam mudanças fenotípicas consistentes com o início

da DMI.²⁹ De forma semelhante, prevê-se que muitas das raras variáveis de risco de CFI sejam prejudiciais para a função CFI e, assim, diminuam a inativação da cascata do complemento.^{24,25-30} A variável CFI G119R rara, que reduz a expressão de CFI e a degradação de C3b, confere um alto risco particular para DMI (OR, 22,20; IC 95%, 2,98-164,49).²⁵

Evidência fisiológica para a disfunção da cascata do complemento na DMI e AG

Além da forte associação genética, a disfunção da cascata do complemento foi detetada tanto a nível sistémico como em olhos de doadores de pacientes com DMI avançada, incluindo AG. Os produtos de ativação do complemento, como C3d (um produto de degradação de C3b após clivagem por CFI), C3a, Ba, Bb e C5a, estão elevados no plasma de pacientes com DMI³¹ e AG;³² foram também relatadas alterações nos níveis de CFD^{31,33} e CFI³⁴ no plasma. Em *drusen* de olhos de dador humano foram identificados fatores do complemento C3,^{35,36} C5,³⁶⁻³⁸ CFH,^{20,39} e MAC ativado.^{37,38} O perfil de transcriptoma de DMI versus controlo de tecido retiniano demonstrou a hiperativação dos genes da via do complemento.⁴⁰ Extratos de membrana de Bruch / extrato de coriocapilar de olhos com DMI avançada continham níveis elevados de CFB, C3, C3a e CFD em comparação com os olhos que não possuíam *drusen* macular,³⁵ e níveis elevados de MAC na coriocapilar dos olhos com o alelo CFH de alto risco.^{41,42} Reduções do MCP / CD46, um cofator para medição da clivagem do CFI de C3b e C4b, foram observados nos olhos de dadores DMI e AG precoces, precedendo a atrofia e correlacionados com a gravidade da doença.^{43,44}

A evidência da disfunção da cascata do complemento sistémico também foi encontrada em pacientes com variantes associadas à DMI em genes do fator do complemento. A variante de CFH associada a AG, foi associada a marcadores de inflamação coróideus³⁹ ou sistémicos⁴⁵⁻⁴⁷ elevados, níveis mais elevados de fosfolípidos oxidados no plasma,⁴⁸ e aumento da presença de produtos de ativação do complemento.^{31,41,49} Além disso, indivíduos com DMI avançada apresentaram níveis significativamente mais baixos de CFI no soro em comparação com aqueles que não apresentaram

DMI; os níveis séricos de CFI mais baixos foram associados a um maior risco de DMI avançada entre aqueles com (OR, 13,6; $P = 1,6 \times 10^{-4}$) e sem (OR, 19,0; $P = 1,1 \times 10^{-5}$) uma variante rara CFI.³⁰

Disfunção do complemento na AG estudos pré-clínicos

Uma série de estudos pré-clínicos confirmam o conceito da associação da disfunção do complemento associada à fisiopatologia da DMI atrófica e AG. Estudos em modelos de ratos com desregulação do complemento suportam o papel da cascata do complemento na patologia da retina.⁵² Na ausência de um fator stressante ou agressivo do meio ambiente ou imune específico, a deficiência de CFH em ratos é suficiente para causar diminuição da acuidade visual associada à idade, com redução da atividade dos fotorreceptores sob condições escotópicas, autofluorescência retiniana alterada e aumento de depósitos de C3 na retina.⁵¹ O fenótipo pode ser revertido pela expressão de CFH humano.⁵² Os ratos transgênicos que expressam a variante de risco de CFH Y402H humana, que podem imitar a desregulação do complemento em doenças humanas, desenvolvem uma maculopatia DMI-“like”, incluindo depósitos subretinianos semelhantes a *drusen*, acumulação de macrófagos / microglia, depósitos subretinianos laminares basais e aumento do número de grânulos de lipofuscina.⁵³ Além disso, a sobreexpressão C3 leva à patologia da retina,⁵⁴ enquanto inversamente os ratos CFD são protegidos contra a perda de fotorreceptores associada à exposição crônica à luz em comparação com ratos de tipo selvagem.⁵⁵ Recentemente, alterações da ativação da via do complemento foram implicadas na morte celular de fotorreceptores após o descolamento da retina⁵⁶, enfatizando ainda mais um papel para esta via na degenerescência dos fotorreceptores.

Acredita-se que fatores de risco ambientais e stress oxidativo, juntamente com fatores de risco genéticos, podem desencadear a morte celular da retina induzida pelo complemento. Em um estudo de prova de conceito, uma resposta imune ao carboxietilpirrol (CEP), um fragmento de oxidação do ácido decosa-hexaenóico (DHA) de ácidos gordos polinsaturados abundante na retina externa, foi suficiente

para causar depósitos de C3d do complemento na membrana de Bruch e lesões DMI-“like” em ratos.¹⁶ Os produtos de foto-oxidação do A2E, um componente fluoróforo da lipofusцина, podem desencadear a ativação do complemento dependente de CFB em células RPE.^{57,58} Em ratos, a exposição crônica ao fumo de cigarro levou a uma redução da função dos fotorreceptores e a depósitos de complemento C3d no EPR / Membrana de Bruch e coróideia, enquanto os ratos deficientes em CFB ficaram protegidos contra danos similares da retina.⁵⁹

Bibliografia:

1. Ardeljan D, Chan CC. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res* 2013;37:68–89.
2. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 2012;149:847–859.
3. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013;13:438–451.
4. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:705–732.
5. Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:43–56.
6. Janeway CJ, Travers P, Walport MH, et al. *The Complement System and Innate Immunity*. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th ed New York, NY: Garland Science; 2001.
7. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–1066.
8. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140–1144.
9. Lachmann PJ. The amplification loop of the complement pathways. *Adv Immunol* 2009;104:115–149.
10. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009;9:729–740.
11. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11:785–797.
12. Manuelian T, Hellwege J, Meri S, et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003;111:1181–1190.

13. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med* 2012;18:791–798.
14. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, et al. DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature* 2011;471:325–330.
15. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, et al. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014;15:151–171.
16. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med* 2008;14:194–198.
17. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–389.
18. Edwards AO, Ritter R, III, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421–424.
19. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419–421.
20. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227–7232.
21. Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:433–439. 439e431–432.
22. Helgason H, Sulem P, Duvvari MR, et al. A rare nonsynonymous sequence variant in C3 is associated with high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:1371–1374.
23. Raychaudhuri S, Iartchouk O, Chin K, et al. A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2011;43:1232–1236.
24. Seddon JM, Yu Y, Miller EC, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:1366–1370.
25. van de Ven JP, Nilsson SC, Tan PL, et al. A functional variant in the CFI gene confers a high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:813–817.
26. Yu Y, Triebwasser MP, Wong EK, et al. Whole-exome sequencing identifies rare, functional CFH variants in families with macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2014;23:5283–5293.
27. Zhan X, Larson DE, Wang C, et al. Identification of a rare coding variant in complement 3 associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:1375–1379.
28. Prosser BE, Johnson S, Roversi P, et al. Structural basis for complement factor H linked age-related

- macular degeneration. *J Exp Med* 2007;204:2277–2283.
29. Atkinson JP, Goodship TH. Complement factor H and the hemolytic uremic syndrome. *J Exp Med* 2007;204:1245–1248.
 30. Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC, et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet* 2015;24:3861–3870.
 31. Scholl HP, Charbel Issa P, Walier M, et al. Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PLoS One* 2008;3:e2593.
 32. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, et al. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5818–5827.
 33. Stanton CM, Yates JR, den Hollander AI, et al. Complement factor D in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8828–8834.
 34. Silva AS, Teixeira AG, Bavia L, et al. Plasma levels of complement proteins from the alternative pathway in patients with age-related macular degeneration are independent of complement factor H Tyr(4)(0)(2) His polymorphism. *Mol Vis* 2012;18:2288–2299.
 35. Loyet KM, Deforge LE, Katschke KJ, Jr., et al. Activation of the alternative complement pathway in vitreous is controlled by genetics in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6628–6637.
 36. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887–896.
 37. Johnson LV, Ozaki S, Staples MK, et al. A potential role for immune complex pathogenesis in drusen formation. *Exp Eye Res* 2000;70:441–449.
 38. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835–846.
 39. Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, et al. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:17456–17461.
 40. Newman AM, Gallo NB, Hancox LS, et al. Systems-level analysis of age-related macular degeneration reveals global biomarkers and phenotype-specific functional networks. *Genome Med* 2012;4:16.
 41. Mullins RF, Dewald AD, Streb LM, et al. Elevated membrane attack complex in human choroid with high

- risk complement factor H genotypes. *Exp Eye Res* 2011;93:565–567.
42. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:1–29.
43. Vogt SD, Curcio CA, Wang L, et al. Retinal pigment epithelial expression of complement regulator CD46 is altered early in the course of geographic atrophy. *Exp Eye Res* 2011;93:413–423.
44. Ebrahimi KB, Fijalkowski N, Cano M, Handa JT. Decreased membrane complement regulators in the retinal pigmented epithelium contributes to age-related macular degeneration. *J Pathol* 2013;229:729–742.
45. Seddon JM, Gensler G, Rosner B. C-reactive protein and CFH, ARMS2/HTRA1 gene variants are independently associated with risk of macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1560–1566.
46. Robman L, Baird PN, Dimitrov PN, et al. C-reactive protein levels and complement factor H polymorphism interaction in age-related macular degeneration and its progression. *Ophthalmology* 2010;117:1982–1988.
47. Cao S, Ko A, Partanen M, et al. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1176–1183.
48. Shaw PX, Zhang L, Zhang M, et al. Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:13757–13762.
49. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253–262.
50. Ding JD, Kelly U, Groelle M, et al. The role of complement dysregulation in AMD mouse models. *Adv Exp Med Biol* 2014;801:213–219.
51. Coffey PJ, Gias C, McDermott CJ, et al. Complement factor H deficiency in aged mice causes retinal abnormalities and visual dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16651–16656.
52. Ding JD, Kelly U, Landowski M, et al. Expression of human complement factor H prevents age-related macular degeneration-like retina damage and kidney abnormalities in aged cfh knockout mice. *Am J Pathol* 2015;185:29–42.
53. Ufret-Vincenty RL, Aredo B, Liu X, et al. Transgenic mice expressing variants of complement factor H develop AMD-like retinal findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5878–5887.
54. Cashman SM, Desai A, Ramo K, Kumar-Singh R. Expression of complement component 3 (C3) from an adenovirus leads to pathology in the murine retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3436–3445.
55. Rohrer B, Guo Y, Kunchithapautham K, Gilkeson GS. Eliminating complement factor D reduces photoreceptor susceptibility to light-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5282–5289.

56. Sweigard JH, Matsumoto H, Smith KE, et al. Inhibition of the alternative complement pathway preserves photoreceptors after retinal injury. *Sci Transl Med* 2015;7:297ra116.
57. Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16182–16187.
58. Zhou J, Kim SR, Westlund BS, Sparrow JR. Complement activation by bisretinoid constituents of RPE lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1392–1399.
59. Woodell A, Coughlin B, Kunchithapautham K, et al. Alternative complement pathway deficiency ameliorates chronic smoke-induced functional and morphological ocular injury. *PLoS One* 2013;8:e67894.



DMI

Degenerescência Macular da Idade

6 O DIAGNÓSTICO DA DMI ATRÓFICA. QUAL A IMPORTÂNCIA DA GENÉTICA?

Lilianne Duarte,^{1,2} João Pedro Marques^{3,4}

¹Secção de Retina Médica, Centro Hospitalar Entre o Douro e o Vouga, Portugal

²Faculdade de Medicina e Odontologia, Universidade de Valencia, Espanha

³Centro de Responsabilidade Integrado em Oftalmologia (CRIO)

⁴Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

A DMI é uma doença multifatorial com complexas interações entre fatores genéticos e ambientais. Graças ao advento de GWAS (*Genome Wide-Association Studies*), que revolucionou por completo o estudo das doenças relacionadas com a idade,¹ sabe-se hoje que o peso etiológico atribuível a fatores genéticos é bastante substancial, variando entre 45% a 71%.²

Até à data, a grande maioria dos estudos genéticos na DMI incidiram sobre as formas avançadas da doença. As mutações no gene *ABCA4* foram as primeiras a serem associadas à DMI em 1997. Só muito mais tarde foi confirmada essa associação com padrões fenotípicos específicos de DMI atrófica na autofluorescência, como o padrão granular do EPR com manchas ponteadas.³ Entretanto, várias associações genéticas têm sido feitas para a DMI (Tabela 1). Uma característica interessante nos achados genéticos na fase avançada da DMI é que a presença das mutações mais que duplica o risco de vir a desenvolver a doença, salientando o forte papel da genética como fator etiológico. Este facto levou a esforços para prever o risco de DMI avançada puramente com base em fatores genéticos. Esses modelos de risco genético baseiam-se em variantes alélicas fortemente associadas e são úteis para categorizar indivíduos como tendo um alto ou baixo risco de desenvolvimento de DMI na forma avançada⁴, embora a utilidade clínica de tais modelos para a predição de risco não tenha ainda sido demonstrada de forma consistente.

DMI Degenerescência Macular da Idade

Atualmente, já se encontram disponíveis painéis de teste (inclusivamente fornecidos por laboratórios particulares) com vista a identificar as variantes genéticas mais frequentemente associadas à DMI, principalmente em casos de história familiar. Contudo, mesmo no caso de resultados positivos, não é certo que se venha a desenvolver a doença, podendo criar uma ansiedade desnecessária no doente. Além disso, os resultados ainda não são capazes de alterar a abordagem ou orientar para diferentes formas de tratamento, pelo que o estudo genético não é recomendado fora de um contexto de investigação.

Dois genes em particular parecem ter um grau de associação muito forte com a DMI atrófica.^{5,6} São eles o gene do complemento fator H (CFH) e o polimorfismo alélico LOC387715/ARMS2/HTRA.⁷⁻⁹ Estão atualmente a decorrer ensaios clínicos que procuram identificar o papel das mutações no CFH na resposta ao tratamento da atrofia geográfica (ex: Lampalizumab – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02247479, Apellis - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02503332).¹⁰ No caso do ARMS2, apesar da elevada associação com a DMI atrófica, a investigação ainda está numa fase muito inicial, mas não deixa de ser promissora. Estudos futuros que correlacionem a taxa de crescimento de lesões de AG com variantes genéticas são cruciais para a identificação de possíveis tratamentos para esta forma de DMI.

Nesta fase, continua a ser necessário uma maior e melhor caracterização fenotípica e estudos genéticos mais direcionados para fenótipos específicos. A constante evolução de tecnologias de imagem tem levado a alterações na classificação da DMI, nomeadamente no que diz respeito aos vários fenótipos da doença. No futuro, mediante um conhecimento mais aprofundado das variantes genéticas de risco e uma melhor correlação genótipo/fenótipo na DMI, espera-se que os resultados dos testes genéticos permitam oferecer terapêuticas preventivas a doentes de risco ou terapêuticas direcionadas naqueles que já desenvolveram a doença.

Location	Locus name ^a	Lead variant ^b	Candidate Variant	Correlation with top hit (R ²)	Annotation (s)	Gene implicated
Chr1	CFH	rs10737680	rs2274700	0.99	Coding exon	CFH
Chr3	COL8A1/FILIP1L	rs13081855	rs62283492	0.97	RNASeq exon iRPE2	COL8A1
Chr3	COL8A1/FILIP1L	rs13081855	rs68008963	0.75	RNASeq exon ARPE1; RNASeq exon ARPE2; RNASeq exon iRPE2	COL8A1
Chr3	ADAMTS9/MIR548A2	rs6795735				
Chr4	CFI	rs4698775	rs13846	0.90	Coding exon	AGPAT3
Chr6	IER3/DDRI	rs3130783	rs116487320	0.73	DNase I hypersensitivity (ENCODE V2); FANTOM5 enhancers	
Chr6	C2/CFB	rs429608	rs149176277	0.70	RefSeq promotor; Lymphocyte e QTL (Liang et al. 2013)	DOM3Z
Chr6	COL10A1	rs3812111	rs1064583	0.99	Coding exon	COL10A1
Chr6	VEGFA	rs943080				
Chr8	TNFRSF10A	rs79037040	rs13255394	0.77	ncRNA gene; lymphocyte eQTL (Liang et al. 2013)	LOC389641
Chr8	TNFRSF10A	rs79037040	rs11777697	0.76	Lymphocyte eQTL (Liang et al. 2013)	LOC389641
Chr8	TNFRSF10A	rs79037040	rs13254617	0.78	Lymphocyte eQTL (Liang et al. 2013)	LOC389641
Chr9	TGFBR1	rs334353	rs1590	0.94	3' UTR	TGFBR1
Chr9	TGFBR1	rs334353	rs334348	0.94	3' UTR	TGFBR1
Chr9	TGFBR1	rs334353	rs334349	0.93	3' UTR	TGFBR1
Chr10	ARMS2/HTRA1	rs10490924	rs1049331	0.96	Coding exon	HTRA1
Chr10	ARMS2/HTRA2	rs10490924	rs2293870	0.89	Coding exon	HTRA1
Chr10	ARMS2/HTRA3	rs10490924	rs10490924	1.00	Coding exon	ARMS2
Chr13	B3GALT1	rs9542236	rs9542236	1.00	Brain eQTL (Zou et al. 2012)	B3GALT1
Chr14	RAD51B	rs8017304	rs3784099	0.72	DNase I hypersensitivity (ENCODE V2); FANTOM5 enhancers	
Chr15	LIPC	rs920915				
Chr16	CETP	rs1864163				
Chr19	LIPC	rs2230199	rs1047286	0.83	Coding exon	C3
Chr19	LIPC	rs2230199	rs2230199	1.00	Coding exon	C3
Chr19	LIPC	rs2230199	rs2230203	0.72	Coding exon	C3
Chr19	LIPC	rs4420638	rs429358	0.74	Coding exon	APOE
Chr22	SLC16A8	rs8135665	rs67460670	0.86	RNASeq exon hChoroid; RNASeq exon iRPE1; RNASeq exon iRPE2	SLC16A8
Chr22	TIMP3	rs5749482				

Tabela 1 – Variantes de mutações associadas à DMI³

(retirada de Grassmann F et al. What Does Genetics Tell Us About Age-Related Macular Degeneration? Annu Rev Vis Sci 2015 Nov 24; 1:73-96.)

Bibliografia:

1. Kraft P, Cox DG. Study Designs for Genome-Wide Association Studies. In: *Advances in Genetics*. Vol 60.; 2008:465-504. doi:10.1016/S0065-2660(07)00417-8.
2. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(3):321. doi:10.1001/archophth.123.3.321.
3. Grassmann F, Ach T, Brandl C, Heid IM, Weber BHF. What Does Genetics Tell Us About Age-Related Macular Degeneration? 2015. doi:10.1146/annurev-vision-082114-035609.
4. Grassmann F, Heid IM, Weber BHF. Genetic Risk Models in Age-Related Macular Degeneration. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 801.; 2014:291-300. doi:10.1007/978-1-4614-3209-8_37.
5. Schwartz S, Hampton B, Kovach J, Brantley M. Genetics and age-related macular degeneration: a practical review for the clinician. *Clin Ophthalmol*. 2016;Volume 10:1229-1235. doi:10.2147/OPTH.S109723.
6. Cascella R, Strafella C, Longo G, et al. Assessing individual risk for AMD with genetic counseling, family history, and genetic testing. *Eye (Lond)*. 2017. doi:10.1038/eye.2017.192.
7. Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(5):2044-53. doi:10.1167/iovs.08-3064.
8. Klein ML, Ferris FL, Francis PJ, et al. Progression of Geographic Atrophy and Genotype in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1554-1559.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2009.12.012.
9. Grassmann F, Fauser S, Weber BHF. The genetics of age-related macular degeneration (AMD) – Novel targets for designing treatment options? *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95(Pt B):194-202. doi:10.1016/j.ejpb.2015.04.039.
10. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. THE PATHOPHYSIOLOGY OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND THE COMPLEMENT PATHWAY AS A THERAPEUTIC TARGET. *Retina*. 2017;37(5):819-835. doi:10.1097/IAE.0000000000001392.

7 DIAGNÓSTICO DA DMI PRECOCE E INTERMÉDIA: QUAIS OS TIPOS DE *DRUSEN* E DE DEPÓSITOS SUBRETINIANOS E COMO SE VISUALIZAM NUMA AVALIAÇÃO MULTIMODAL?

Cláudia Farinha, MD,^{1,2,3} Rufino Silva, MD, PhD^{1,2,3}

¹Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

²Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra;

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Este capítulo visa abordar as características clínico-histológicas e a apresentação imagiológica multimodal de diversas lesões de depósito associadas à DMI, nomeadamente os *drusen* duros, moles, cuticulares, reticulares, as lesões viteliformes adquiridas e os descolamentos drusenóides do epitélio pigmentar da retina (EPR).

7.1 *Drusen* duros:

Histopatologia: os *drusen* duros são depósitos extracelulares localizados entre o EPR e a membrana de Bruch, com menos que 63 micrómetros (μm). São compostos por material hialino de densidade elevada e têm uma morfologia prolata. Na microscopia eletrônica (ME) têm um aspeto electrodense homogéneo e vacúolos com lípidos.¹

Características na imagiologia multimodal: oftalmoscopicamente têm um aspeto punctiforme e cor amarelada-esbranquiçada, localizando-se geralmente na periferia macular. Na angiografia fluoresceínica (AF) e na autofluorescência (FAF) geralmente não são observadas alterações significativas. No entanto, quando há atenuação do EPR no ápice do *drusen* ocorre hiperfluorescência punctiforme por defeito janela na AF e hipoautofluorescência na FAF. O SD-OCT nem sempre mostra alterações

DMI Degenerescência Macular da Idade

correlacionáveis com a oftalmoscopia, podendo haver *drusen* observados no fundo sem alteração estrutural evidente no OCT.¹

Risco de progressão para formas avançadas de DMI e seguimento: os *drusen* duros são considerados um sinal de envelhecimento normal e não estão associados a um aumento do risco de progressão para formas avançadas de DMI (0,4%). Nenhum intervalo de seguimento específico está indicado. Os intervalos recomendados devem ser adaptados a outras alterações de DMI concomitantes.¹

7.2 *Drusen* moles:

Histopatologia: os *drusen* moles são depósitos localizados entre o EPR e a membrana de Bruch, de aspeto cupuliforme, e diâmetro superior a 63 µm. Têm uma composição membranosa com subprodutos derivados de lipoproteínas e lípidos neutros. Na ME têm uma aparência heterogênea e densa, com vacúolos de lípidos.¹

Características na imagiologia multimodal: na oftalmoscopia aparecem como lesões maiores, de limites mal definidos, e cor amarelo-acinzentada. Na AF têm hiperfluorescência mínima nos estádios tardios, embora de carácter variável consoante a sua composição. Na FAF observa-se hiperautofluorescência discreta sobretudo nos bordos do *drusen*. A imagem típica no SD-OCT é a de uma elevação arredondada ou cupuliforme de conteúdo heterogêneo e hiperreflectivo variável. Pode haver atenuação do EPR sobrejacente e consequente hiperreflectividade subjacente (Figura 1 e 2).¹⁻³

Risco de progressão para formas avançadas de DMI e seguimento: os *drusen* moles estão associados a um risco aumentado de atrofia geográfica (AG) e de neovascularização coroideia (NVC). Até 3,2% das lesões evoluem para atrofia aos 18 meses. De acordo com a classificação proposta pelo estudo AREDS, o risco de progressão para formas avançadas depende do tamanho e lateralidade das lesões. O intervalo de seguimento recomendado é a cada 6 meses.^{2,4}

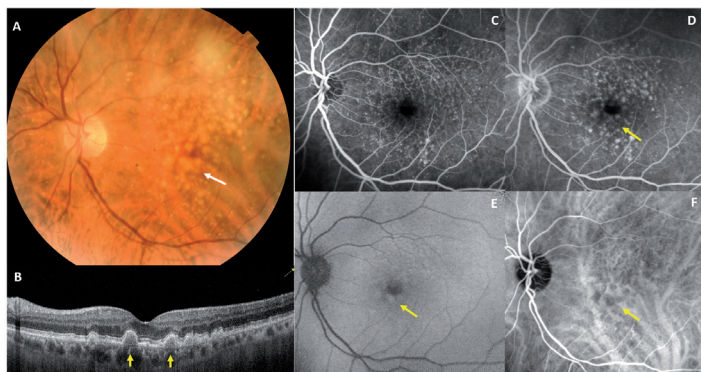


Figura 1: Imagiologia multimodal de *drusen moles*. **A.** A retinografia mostra lesões amareladas de limites mal definidos na mácula central com diâmetro $\geq 125 \mu\text{m}$; **B.** No SD-OCT são visíveis lesões cupuliformes localizadas abaixo do EPR, de conteúdo homogêneo e moderadamente refletivo; **C. e D.** Na angiografia fluoresceínica os *drusen moles* são inicialmente hipofluorescentes, captando contraste nas fases tardias, mas com baixa hiperfluorescência; **E.** Na autofluorescência observam-se como lesões moderadamente hiperautofluorescentes; **F.** A angiografia com verde de indocianina (ICGA) mostra lesões hipofluorescentes.

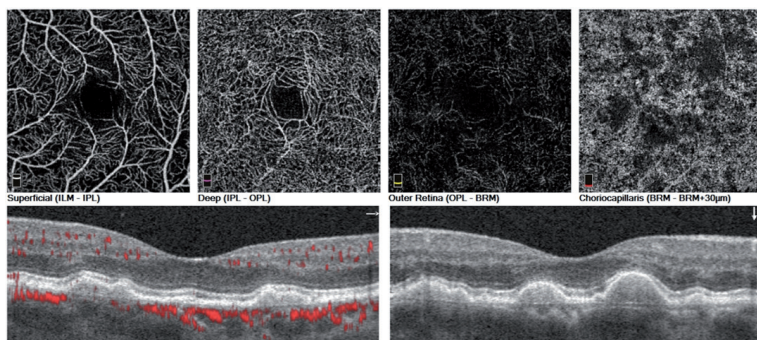


Figura 2: O mesmo caso apresentado na figura 1 com OCT-angiografia: não são observadas alterações nos plexos superficial e profundo da retina como esperado, na coriocapilar observamos, contudo, áreas de atenuação do sinal subjacentes à localização dos *drusen moles*. Tal ocorre por artefacto e não por verdadeira ausência de fluxo. O B-scan com fluxo sobreposto (a vermelho) mostra ausência de fluxo a nível dos *drusen* como esperado.

7.3 Drusen cuticulares:

Histopatologia: os *drusen* cuticulares (ou *drusen* laminares basais) são depósitos localizados entre a membrana basal do EPR e a zona colagenosa interna da membrana de Bruch, com um diâmetro entre 50 e 75 μm . São compostos por material hialinizado denso extracelular idêntico ao dos *drusen* duros, mas ao contrário destes tendem a confluir, agrupando-se com maior densidade. Na ME têm aspeto electrodenso homogêneo, com vacúolos de lípidos.^{3,5}

Características na imagiologia multimodal: surgem como pequenas lesões arredondadas, de cor branco-amarelada, espalhadas por todo o pólo posterior e com distribuição simétrica nos dois olhos. Tendem a coalescer ao longo do tempo, mas também podem desaparecer. Podem associar-se a lesões viteliformes adquiridas. A AF permite objetivar a clássica descrição de “céu estrelado” pela hiperfluorescência pontilhada associada aos ápices deste tipo de *drusen*. Na FAF caracterizam-se por uma hipoautofluorescência central rodeada de um anel de hiperautofluorescência. A imagem típica no SD-OCT é a configuração do EPR em “dentes de serra”. Outro sinal característico é a hipertransmissão linear do sinal em “código de barras”, por atenuação do EPR no ápice dos *drusen* (Figura 3).^{2,3,5}

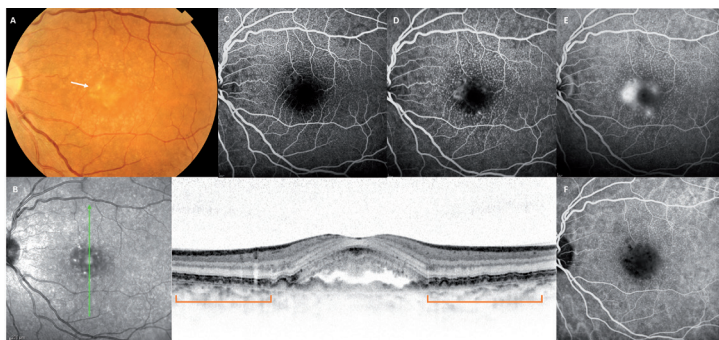


Figura 3: Imagiologia multimodal de *drusen* cuticulares com lesão viteliforme adquirida associada. **A.** A retinografia mostra os *drusen* como lesões arredondadas branco-amareladas no pólo posterior e uma lesão viteliforme amarelada de limites indefinidos na fóvea; **B.** No SD-OCT com IR observamos a imagem

típica do EPR em “dentes de serra” (arcos laranja), rodeando o descolamento neurosensorial com material viteliforme moderadamente refletivo depositado sobre o EPR e também aderente aos segmentos externos dos fotorreceptores; **C. a E.** Na AF observa-se o aspeto em “céu estrelado” constante durante o angiograma causado pelos *drusen*, e na fóvea a hiperfluorescência crescente associada à viteliforme, sem derrame. **F.** A ICGA revela o mesmo aspeto de hiperfluorescência puntiforme ao longo do angiograma, permanecendo a lesão viteliforme hipofluorescente.

Risco de progressão para formas avançadas de DMI e seguimento: como os *drusen* cuticulares também ocorrem em jovens, há controvérsia quanto ao fato de pertencerem ao espectro da DMI. Nos jovens é importante avaliar a função renal para excluir glomerulonefrite membranoproliferativa associada. No contexto da DMI estão associados a um risco de AG de 25% e de NVC de 12%. O risco de progressão aumenta se existirem lesões associadas: *drusens* moles (45%), lesões viteliformes (24%), ou alterações pigmentares (47%). Recomenda-se seguimento anual se ocorrerem isoladamente.⁵

7.4 Pseudo-drusen reticulares ou depósitos drusenóides sub-retinianos:

Histopatologia: são depósitos localizados acima do EPR ao nível do espaço sub-retiniano, ao contrário dos outros *drusen*, e daí o nome de *pseudo-drusen*. A acumulação de material no espaço sub-retiniano estende-se internamente em direção retina neurosensorial. O seu conteúdo também é diferente, com maior concentração de colesterol não esterificado, vitronectina, opsinas, aglutinina, entre outros.^{1,6}

Características na imagiologia multimodal: na oftalmoscopia surgem como lesões esbranquiçadas de difícil visualização, geralmente na região supero-temporal macular. Podem aparecer como lesões individuais de morfologia arredondada ou formar lesões de aspeto reticulado. Têm um caráter dinâmico com mudanças estruturais intrínsecas e extensão progressiva na área macular. Na AF ou não são visíveis ou podem por vezes ser hipofluorescentes. Na FAF observam-se lesões individuais em forma de “alvo” com centro hip autofluorescente e limite iso autofluorescente, contra um fundo de ligeira hiper autofluorescência. No IR surgem como lesões arredondadas

DMI Degenerescência Macular da Idade

hiporreflectivas. O SD-OCT mostra depósitos cônicos hiperreflectivos sobre o EPR, que podem evoluir, induzindo interrupções na camada dos fotorreceptores e na membrana limitante externa (Figura 4 e 5).^{2,3,5,6}

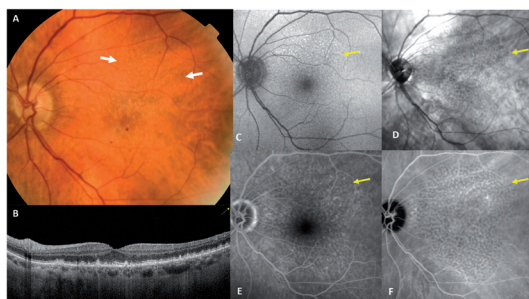


Figura 4: Imagiologia multimodal de *drusen* reticulares. **A.** A retinografia mostra lesões esbranquiçadas de difícil visualização mais proeminentes na região supero-temporal macular (setas); **B.** No SD-OCT são visíveis depósitos cônicos hiperreflectivos sobre o EPR, alguns induzindo interrupções na zona elipsóide e membrana limitante externa; **C. e D.** A autofluorescência e o infra-red mostram lesões hipofluorescentes e hiporefectivas, respectivamente, observando-se melhor a sua distribuição que na retinografia; **E.** Na AF são hipofluorescentes ao longo do angiograma; **F.** O mesmo se verifica na ICGA.

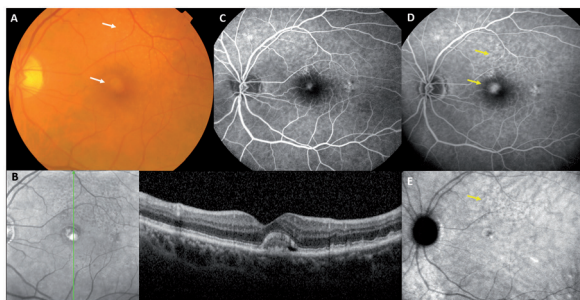


Figura 5: Imagiologia multimodal de *drusen* reticulares e lesão viteliforme adquirida. Os *drusen* surgem como depósitos localizados acima do EPR no SD-OCT, sendo melhor observados no IR como lesões hiporefectivas (**B.**), comparando com a retinografia (**A.**), a AF ou a ICGA (**C. e D.**). A lesão viteliforme adquirida localiza-se na fóvea, com o depósito também localizado acima do EPR no SD-OCT (**B.**). Esta lesão tem fluorescência crescente na AF (**C. e D.**) mas permanece hipofluorescente na JCGA (**E.**).

Risco de progressão para formas avançadas de DMI e seguimento: os *drusen* reticulares são um fator de risco independente de progressão para estágios avançados de DMI. Conferem um risco aumentado de desenvolver AG, nomeadamente com padrão multi-lobular e maior velocidade de progressão. Por outro lado, são um fator de risco robusto para o desenvolvimento de lesões neovasculares tipo 3 (RAP, *retinal angiomatous proliferation*). Também foram identificados como fator de risco de progressão de atrofia durante o tratamento com anti-angiogénicos intravítreos. O intervalo de seguimento recomendado é de 4-6 meses.⁷

7.5 Lesões viteliformes adquiridas:

Histopatologia: as lesões viteliformes adquiridas são depósitos extracelulares localizados no espaço sub-retiniano, cuja composição inclui material residual dos segmentos externos dos fotorreceptores e pigmentos, enquanto que no EPR são observadas alterações atroficas e conteúdo intracelular variável de grânulos de lipofuscina.⁸

Características na imagiologia multimodal: geralmente apresentam-se como depósitos de cor amarelo-laranja e limites indefinidos, localizadas preferencialmente na fóvea. Podem associar-se com hiperpigmentação secundária. A AF mostra hiperfluorescência de intensidade crescente, sem derrame, e com frequência nas fases iniciais pode ser observado um padrão em “raios de sol” concêntricos ao depósito. A FAF mostra hiperautofluorescência intensa devido ao elevado teor de lipofuscina. No SD-OCT observa-se um depósito hiperreflectivo heterogêneo entre os fotorreceptores e o EPR (Figura 3 e 5).^{1,8}

Risco de progressão para formas avançadas de DMI e seguimento: estas lesões evoluem num ciclo de crescimento e subsequente reabsorção. O risco de perda de visão é alto a curto-médio prazo (5-7 anos) devido ao colapso da lesão por reabsorção do material, com consequente desenvolvimento de atrofia da retina externa e do EPR (35%), ou desenvolvimento de NVC tipo 1 (10%). Recomenda-se observação oftalmológica a cada 4-6 meses.

7.6 Descolamento drusenóide do EPR:

Histopatologia: os descolamentos do EPR (DEP) drusenóides são definidos por consenso como resultantes da coalescência de *drusen* moles numa lesão global de diâmetro maior que 350 µm. O seu conteúdo é composto por derivados de lipoproteínas e lípidos, e a parte superior da cúpula apresenta células do EPR com depósitos laminares basais e material viteliforme no espaço sub-retiniano. Os fotorreceptores adjacentes mostram alterações estruturais graves.⁹

Características na imagiologia multimodal: na oftalmoscopia os DEP drusenóides são geralmente vistos como depósitos de coloração amarelada, de limites indefinidos e localizados preferencialmente na macula central. Pode haver hiperpigmentação secundária. AAF mostra hiperfluorescência inicial que aumenta durante a angiografia, sem derrame. A FAF mostra iso ou hiperautofluorescência, rodeada de um halo de hipoafluorescência. No SD-OCT observa-se uma elevação do EPR de morfologia geralmente cupuliforme, que pode ser irregular, com conteúdo hiperreflectivo heterogêneo, sendo ainda comum encontrar focos hiperreflectivos de migração de pigmento intraretiniano.⁹

Risco de progressão para formas avançadas de DMI e recomendações de seguimento: existe um alto risco de progressão para estádios avançados de DMI. Após 5 anos de seguimento observa-se desenvolvimento de atrofia em 19%, e de NVC em 23%. O intervalo de seguimento recomendado é de 4-6 meses.^{4,9}

Bibliografia:

1. Wenick AS, Bressler NM, Bressler SB. 68 - Age-Related Macular Degeneration: Non-Neovascular Early AMD, Intermediate AMD, and Geographic Atrophy. Sixth Edit. Ryan's Retina. Elsevier Inc.; 2018. 1293-1344
2. A. Hunter A. Drusen Imaging: A Review. J Clin Exp Ophthalmol 2014;05(01):1-8.
3. Richard F. Spaide CAC. Drusen Characterization with Multimodal Imaging. Retina. 2010;30(9):1441-54.
4. Yanling Ouyang, Florian M. Heussen, Amirhossein Hariri, Pearse A. Keane SRS. Optical Coherence Tomography Based Observation of Natural History of Drusenoid Lesion in Eyes with Dry Age-Related Macular Degeneration. 2013;120(12):2656-65.
5. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R, Killingsworth M, Chen FK, Mendis R, et al. Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. Ophthalmology. 2018;125(1):100-18.
6. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular Pseudodrusen Are Subretinal Drusenoid Deposits. Ophthalmology. 2010;117(2):303-13.
7. Xu L, Blonska AM, Pumariega NM, Bearely S, Sohrab MA, Hageman GS, et al. Reticular macular disease is associated with multilobular geographic atrophy in age-related macular degeneration. Retina. 2013;33(9):1850-62.
8. Freund KB, Laud K, Lima LH, Spaide RF, Zweifel S, Yannuzzi LA. Acquired vitelliform lesions: Correlation of clinical findings and multiple imaging analyses. Retina. 2011;31(1):13-25.
9. Balaratnasingam C, Messinger JD, Sloan KR, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Histologic and Optical Coherence Tomographic Correlates in Drusenoid Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2017;124(5):644-56.

DMI Degenerescência Macular da Idade

8 O DIAGNÓSTICO DA DMI PRECOCE E INTERMÉDIA: QUAIS OS ACHADOS NA FUNDOSCOPIA, ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA E COM INDOCIANINA VERDE?

Rui Costa Pereira,¹ Belmira Silva Beltran²

¹Assistente hospitalar Graduado de Oftalmologia; SAMS; CPO (Clínica Privada de Oftalmologia)

²Assistente hospitalar de Oftalmologia do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do Hospital Garcia de Horta, EPE; Hospital CUF Infante Santo; Membro do GER

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) é uma doença com uma etiologia multifatorial e grande variedade fenotípica. As drusas são as lesões características das formas precoces.

As drusas são restos celulares contendo proteínas e lípidos, que se vão acumulando entre a membrana basal do epitélio pigmentado da retina (EPR) e a camada elástica interna da lâmina de Bruch.¹ Acompanham-se de espessamento da membrana basal do EPR e alterações da coriocapilar, que vão impedir as trocas metabólicas entre a retina externa e a coroideia. Os fotorreceptores, as células do EPR, a lâmina de Bruch e a coriocapilar são estruturas interdependentes, pelo que a perturbação de uma delas leva a alteração funcional e anatómica das restantes.²

A **DMI precoce** define-se pela presença, no grupo etário acima dos 55 anos, de drusas médias (>63 µm e <125 µm), a **DMI intermédia** pela presença de drusas médias e alterações pigmentares, ou drusas grandes (≥ 125 µm)³. Nestes estadios da doença a acuidade visual está conservada.

As drusas duras são depósitos subretinianos amarelados, de bordos bem definidos, de diâmetro ≤ a 63 µm. As drusas moles de diâmetro superior a 63 µm, têm bordos mal definidos. Estas dimensões são avaliadas por comparação com o diâmetro das

DMI

Degenerescência Macular da Idade

veias ($125\ \mu\text{m}$) junto ao bordo do disco óptico⁴ (Figura 1). As drusas $\leq 63\ \mu\text{m}$ tendem a agrupar-se originando drusas moles e estas por sua vez, fundem-se dando origem aos descolamentos drusenóides do EPR.^{3,5} Podem também calcificar e evoluir para atrofia. É frequente a associação de drusas duras e moles, ocupando os de maior diâmetro a posição mais próxima da fóvea.



Figura 1: A comparação do maior diâmetro das drusas com o diâmetro venoso à saída do nervo óptico, permite classifica-las em drusas pequenas, médias e grandes.

O comportamento angiográfico das drusas depende do tipo morfológico, da sua composição mais ou menos hidrófila, e da integridade do EPR. Na angiografia fluoresceínica (AF) as **drusas duras** são precocemente hiperfluorescentes, acompanham a fluorescência do fundo por **efeito janela**, devido a atrofia do EPR suprajacente (Figura 2). As **drusas moles** são hipofluorescentes nos tempos precoces, e lentamente vão-se tornando hiperfluorescentes nos tempos tardios, por **staining** que aumenta com a quantidade de fosfolípidos (hidrófilos) que entrem na sua constituição (Figura 3). As drusas calcificadas, têm bordos nítidos, adquirem um aspeto brilhante e a sua hiperfluorescência persiste nos tempos tardios.^{5,6,7}

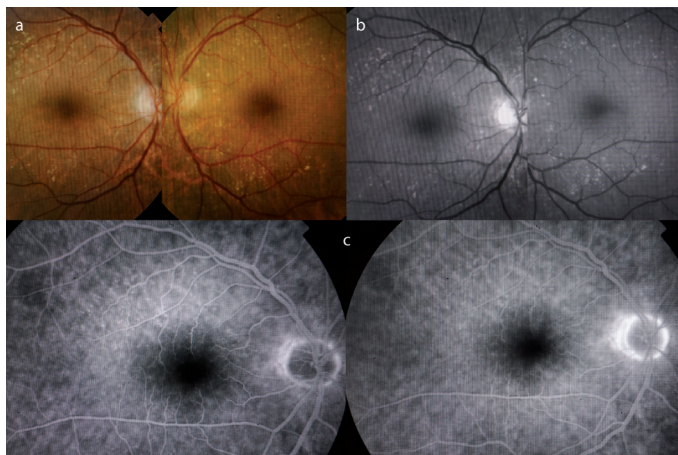


Figura 2: Drusas duras, dispostas com assinalável simetria entre os 2 olhos, o que também acontece com os outros tipos de drusas. Retinografia a cores **a**, anetría (filtro verde) **b**, angiografia fluoresceínica **c**.

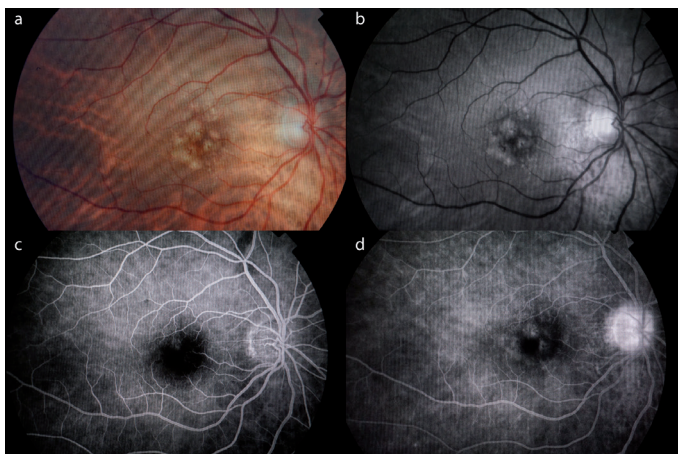


Figura 3: Observam-se algumas drusas pequenas, e sobretudo drusas grandes, coalescentes, em temporal evolução para descolamento drusenóide do epitélio pigmentado, onde se podem ver depósitos de pigmento. Retinografia a cores **a**, anetría **b**, angiografia fluoresceínica, demonstrando a discreta hiperfluorescência tardia das drusas grandes **c** e **d**

DMI Degenerescência Macular da Idade

Na angiografia com verde indocianina (AVI), as drusas visualizam-se melhor no Scanning Laser Oftalmoscópio em imagem confocal (cSLO). As drusas $\leq 63 \mu\text{m}$, precocemente hiperfluorescentes (aos 2-3 min), são por vezes, difíceis de visualizar devido às suas reduzidas dimensões, identificando-se melhor na fase de inversão. As drusas moles, hipofluorescentes desde as fases iniciais, destacam-se, igualmente melhor, na fase de inversão.⁸

As pseudodrusas reticulares detetam-se melhor com luz azul ou infravermelhos (Figura 4), têm um padrão característico no OCT e localizam-se ao longo das arcadas vasculares, habitualmente temporal superior à mácula. Em média com um diâmetro de $100 \mu\text{m}$, são um importante fator de risco de evolução para DMI tardia.^{5,9}

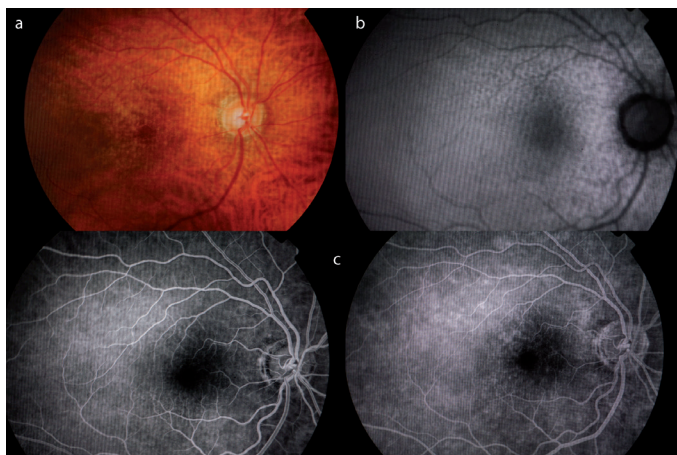


Figura 4: Drusas pequenas, intermédias e grandes em perí-foveal, visíveis na retinografia a cores **a**. Drusas reticulares em temporal superior, destacam-se pela sua hipoautofluorescência **b**, a angiografia fluoresceínica não é indicada para a sua detecção **c**

As drusas cuticulares são pequenas lesões amareladas de diâmetro uniforme entre $35\text{-}50 \mu\text{m}$. Muito numerosas, originam na AF uma hiperfluorescência precoce, habitualmente descrita como “stars in the sky”. Por vezes associam-se a descolamento viteliforme, que na angiografia surge hipofluorescente nos tempos precoces (efeito máscara) e hiperfluorescente nos tempos tardios (*staining*).⁹

Pequenas placas hipopigmentadas, surgem na AF como placas hiperfluorescentes sem difusão, por efeito janela. De diâmetro superior a 1/8 disco papilar são classificadas como atrofia geográfica, fazendo parte do quadro da DMI tardia. As placas hiperpigmentadas provocam efeito máscara e manifestam-se por placas hipofluorescentes ao longo de todo o exame. Na AVI os aspetos são idênticos, mas é mais difícil identificar as pequenas placas de atrofia.

A retinografia é fundamental para registar a observação, proceder ao estadiamento inicial e documentar a progressão da doença. Quando há opacidades dos meios, a retinografia com infravermelhos é mais eficaz, e as placas de atrofia do EPR evidenciam-se muito melhor com recurso à autofluorescência do fundo (AFF) (Figura 5).

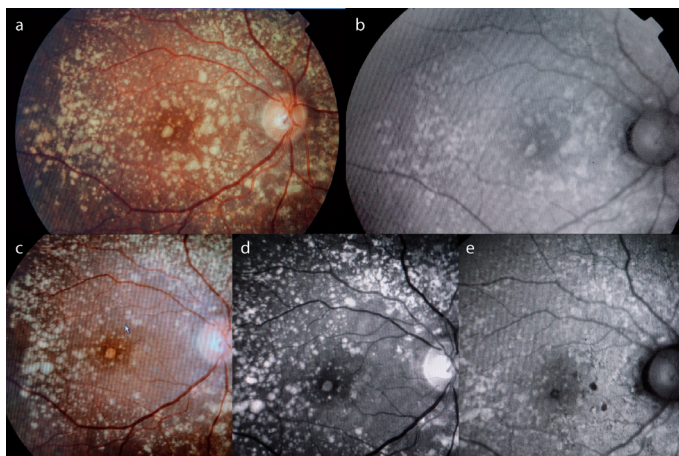


Figura 5: Drusas moles, em que não se detectam placas e atrofia na retinografia **c** e autofluorescência **d**. 7 anos mais tarde, a evolução de drusas para atrofia é mais saliente na retinografia autofluorescente **e**, que na colorida **a**, ou aneritra

Atualmente, a retinografia monocromática com recurso a filtros coloridos e utilizando os canais correspondentes pode fornecer informações adicionais; o filtro azul permite identificar melhor as drusas reticulares e localizar a fóvea (absorção pelo pigmento xantófilo), o filtro verde documenta as hemorragias e estruturas vasculares e o filtro

vermelho as alterações pigmentares. Apesar de o OCT e o angio-OCT (OCTA) poderem ser suficientes para excluir uma neovascularização coroideia (NVC), a AF ainda é o exame *gold standard* quando suspeitamos da presença de neovasos, para avaliar a presença de *leakage*. Adicionalmente, o OCT demonstra a acumulação de fluido, e o OCTA pode detetar a NVC, de modo não invasivo, e orientar a decisão terapêutica.¹⁰

Bibliografia:

1. Bird A. Therapeutic targets in age-related macular disease. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3033–3041. doi:10.1172/JCI42437
2. Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012 August; 33(4): 295–317
3. Ferris III FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(4):844–851.
4. Moreno JR, Lopez FC, Layana AG, et al. Protocolo de diagnóstico e seuiiento y recomendaciones generals en la degeneration macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. SERV.2016
5. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Les drusen maculaires. *J Fr Ophthalmol.*, 1990, 13,10: 511-530
6. Soubrane G, Coscas G, Souied E. Les DMLAS. Société Française d'Ophtalmologie, Paris 2007
7. Coscas G, Coscas F, Zourdani A et al. Atlas d'Angiographie en Indocyanine, Confrontations FLUO-ICG-OCT. Bull Soc. Ophtal. Fr, 2004, CIV, 1-384, *Rapport Annuel Novembre 2004*
8. Arnold J, Fraco, Quaranta M, Soubrane G, et al. Indocyanine Green Angiography of drusen. *American Journal of Ophthalmology.* 1997;124:344-356
9. Spaide R, Curcio C. Drusen Characterization with Multimodal Imaging. *Retina.* 2010 October; 30(9): 1441–1454.
10. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence Tomography Aangiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exsudative age-related macular degeneration: A New Diagnostic Challenge. *Retina.* 2015 Nov;35(11):2219-28

9 O DIAGNÓSTICO DA DMI PRECOCE E INTERMÉDIA: QUAIS OS ACHADOS NO OCT E NO OCTA

Sandra Barrão,¹ Marco Dutra Medeiros,^{2,3,4,5} Pedro Camacho¹

¹Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto

²Centro Hospitalar de Lisboa Central

³NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

⁴Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP)

⁵Instituto Português de Retina

A degenerescência macular da idade (DMI) é uma das principais causas de cegueira irreversível.¹⁻³ Sendo a magnitude da DMI acentuada pelo envelhecimento da população mundial,⁴ o que a reveste de um particular interesse em saúde pública⁵, é importante poder-se separar e compreender as alterações iniciais da doença, ao nível das camadas mais externas da neuroretina incluindo os fotorreceptores, o epitélio pigmentar retiniano (EPR), a membrana de Bruch (MB) e a coriocapilar,⁶ do próprio processo normal do envelhecimento humano.^{1,7}

Apesar da retinografia policromática se manter como o gold standard na identificação e estadiamento da DMI⁸, a tomografia de coerência ótica (OCT) tem sido um valioso instrumento para a caracterização e monitorização da DMI. Com o recurso à imagiologia ocular foram descritas as manifestações iniciais desta doença, ao nível das estruturas mais externas como o epitélio pigmentar da retina (EPR), a Membrana de Bruch (MB),⁹⁻¹² os fotorreceptores,^{4,5} e a coróide,^{13,15,6,16-18} surgindo determinadas localizações topográficas com particular relevo.¹⁹

É de primordial importância destrinçar os possíveis processos normais do envelhecimento humano, ao nível da retina, das formas iniciais e/ou intermédias da DMI, com risco acrescido de progressão para as formas tardias.²⁰

DMI Degenerescência Macular da Idade

O OCT tem-se revelado um método complementar de diagnóstico com aplicabilidade indubitável no estudo, no estadiamento e também na predição do risco de evolução para estádios mais avançados na DMI. A identificação da presença de *drusen* e as alterações pigmentares estão na base da classificação da DMI. O OCT, com as suas imagens, em corte, de alta resolução, permite a identificação, quantificação e classificação em termos de dimensão dos *drusen* (Figura 1). No OCT, os *drusen* apresentam-se como elevações regulares do EPR, por acumulação de material acelular entre a sua lâmina basal e a camada colagénia interna da membrana de Bruch (MB), material esse homogeneamente hiperrefletivo, mais ou menos refletivo consoante a composição desse mesmo material (Figura 1 e 2). Essas elevações traduzem-se também em elevações nas camadas diretamente apostas (fotorreceptores em particular), sem interrupção das mesmas. Nos *drusen* de maior dimensão ($>125\ \mu\text{m}$) é possível encontrar alguma disrupção da zona elipsóide dos fotorreceptores suprajacentes. As alterações pigmentares identificam-se no OCT como focos hiperrefletivos nas camadas internas da neuroretina.²²

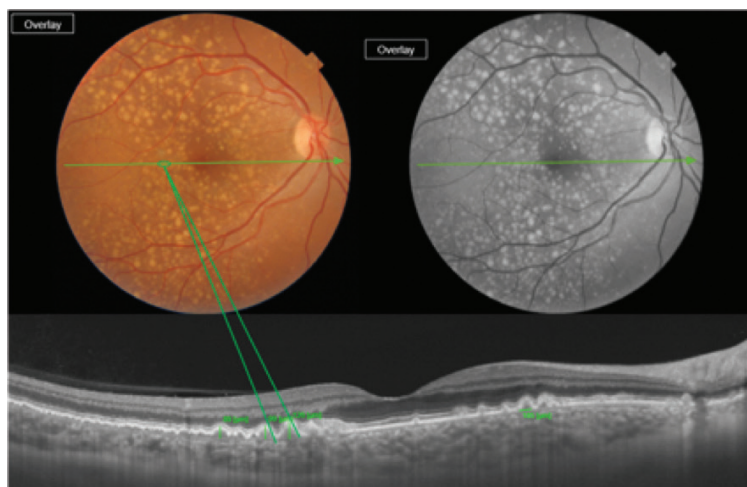


Figura 1: DMI Intermédia segundo a classificação AREDS²¹ sustentada na classificação clínica.²⁰ Legenda: a) Fotografia de fundo policromática, b) Fotografia de fundo monocromática, c) Corte 12mm SS-OCT (DRI OCT Plus, Topcon, Japan) – medições.

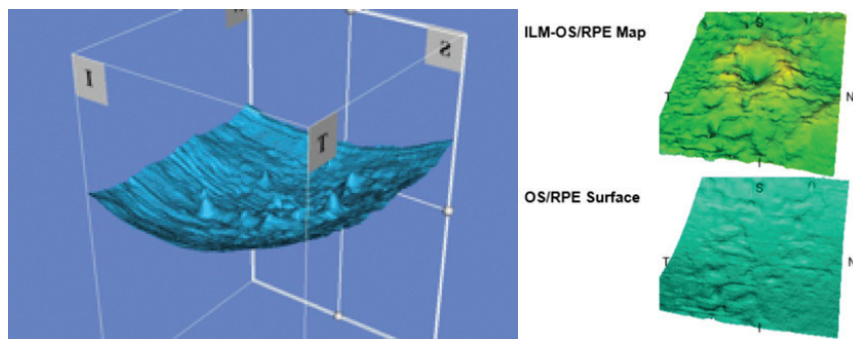


Figura 2: mapas de superfície: elevações a nível do EPR (*drusen*); a) mapa 3D, b) mapa 2D.

O OCT-angiografia (OCT-A) permite identificar separadamente os dois plexos vasculares da retina, a coriocalilar e os vasos coroideus (Figura 3 e 4). Vários estudos têm demonstrado que a coriocalilar e a circulação coroideia estão comprometidas nas áreas subjacentes aos *drusen*, em diferentes graus de extensão e gravidade. Estes dados corroboram a relação entre a hipoperfusão da coriocalilar e coróide e o surgimento de *drusen*, em zonas de sofrimento celular (Figura 3 e 4). A área de hipoperfusão coriocalilar aparenta ter maior dimensão que o *drusen* suprajacente.^{41,43}

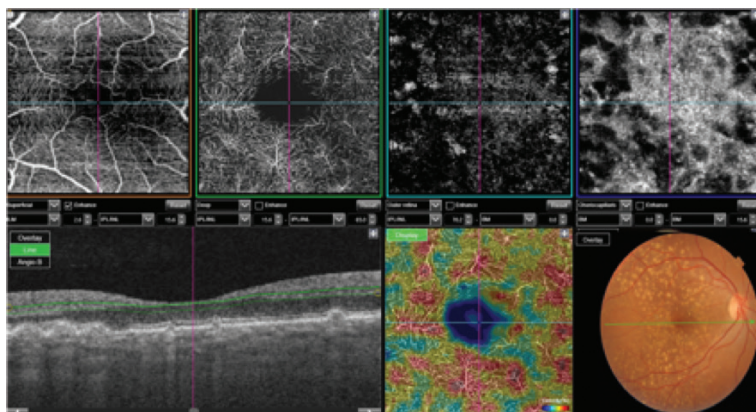


Figura 3: OCT-A de caso de DMI intermédia segundo a classificação AREDS21 sustentada na classificação clínica.²⁰ Plexos vasculares superficial e profundo, zona avascular, coriocalilar e mapa de densidade vascular.

DMI Degenerescência Macular da Idade

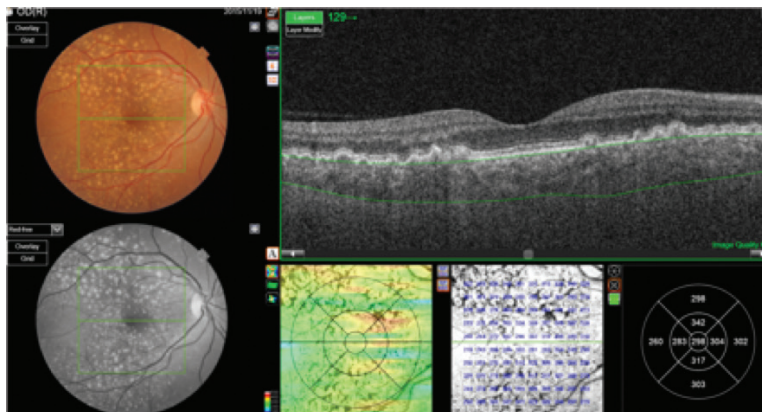


Figura 4: DMI intermédia segundo a classificação AREDS21 sustentada na classificação clínica.²⁰ a) Fotografia de fundo policromática, b) Fotografia de fundo monocromática, c) Corte 7mm SS-OCT, d) Mapa de espessura da coróide.

Camacho *et al.*⁴³ avaliaram a espessura média de várias segmentações retinianas e da coróide, obtida de forma manual na região macular através de SD-OCT, entre participantes com DMI precoce/intermédia e participantes de um grupo controlo. Em conformidade, procedeu-se a um estudo observacional, com metodologia transversal, em que se avaliou e quantificou as várias estruturas retinianas e da coróide através do SD-OCT até 3 mm do centro da fóvea. Apenas os participantes com diagnóstico médico de DMI confirmado (presença/ausência), seguidos no Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto, e com informação clínica essencial para o estudo (retinografia policromática, monocromática e infravermelho por SLO) foram considerados. Estabeleceram-se dois grupos de estudo. O grupo de controlo (categoria 1 AREDS) constituído por um subgrupo de participantes sem alterações ligadas à idade (G1 – sem *drusen* nem alterações pigmentares por DMI) e por um subgrupo de participantes sem DMI, mas com algumas alterações ligadas à idade (G2 - apenas alguns *drusen* <63 µm e sem alterações pigmentares por DMI). O grupo de DMI foi constituído por participantes com *drusen* intermédios (63-124 µm) ou pela presença de alterações pigmentares por DMI que constituem o grupo de DMI precoce (G3 – categoria 2 AREDS) e os participantes com vários *drusen* intermédios, pelo menos um *drusen* de

grandes dimensões ($\geq 125 \mu\text{m}$ de diâmetro), ou pela presença de atrofia geográfica sem envolvimento da fóvea constituem o grupo de DMI intermédia (G4 – categoria 3 AREDS). As medições das várias camadas da retina e coróide, nas 13 localizações estudadas de forma manual pelo SD-OCT, apresentaram uma boa repetibilidade e reprodutibilidade. Neste estudo a utilização da espessura foveal para avaliar e monitorizar a patologia retiniana não pareceu ser o parâmetro mais adequado (cerca de 64% de casos de DMI precoce/intermédia são identificados como estando dentro dos valores normais). Com exceção da camada de fibras nervosas (CFN), todas as segmentações da retina interna mostraram diferenças marcadas entre os subgrupos extremos (DMI intermédia com subgrupo sinais de envelhecimento e com subgrupo sem alterações). Foi no complexo CCG-CPI, em especial na região temporal, que foram encontradas maiores diferenças nos vários grupos etários. A camada nuclear interna (CNI) apresentou uma boa capacidade de discriminar diferenças entre subgrupos com diferenças mais ténues, no entanto as grandes diferenças encontradas entre sexos e nos grupos etários podem atenuar a sua utilidade na presença e ausência de doença. As segmentações ao nível da zona mióide dos fotorreceptores, dos segmentos externos dos fotorreceptores (SEF), do complexo epitélio pigmentar da retina com Membrana de Bruch (EPR-MB), e do complexo SEF com epitélio pigmentar da retina e Membrana de Bruch (SE-EPR-MB) apresentam grandes diferenças nos vários grupos etários mas não entre sexos. As grandes diferenças surgiram, essencialmente entre subgrupos extremos (G1 com G4). Não foram encontradas grandes diferenças entre ausência de doença e DMI precoce. Em relação à coróide foram encontradas grandes diferenças ao longo dos grupos etários estando mais diminuída no sexo feminino na presença de doença.

A melhoria de resolução e algoritmos utilizados nos SD-OCT de última geração, permitindo a visualização transversal e volumétrica da retina, veio facilitar o estudo e monitorização de diferentes características ao longo das formas iniciais e intermédias da DMI como os *drusen*, os *pseudodrusen* reticulares e as alterações pigmentares da retina.²² A utilização de algoritmos automáticos, manuais ou mistos, veio também melhorar o detalhe das estruturas seja ao nível da identificação, diâmetro, área, volume, forma, ou refletividade interna.²²

DMI Degenerescência Macular da Idade

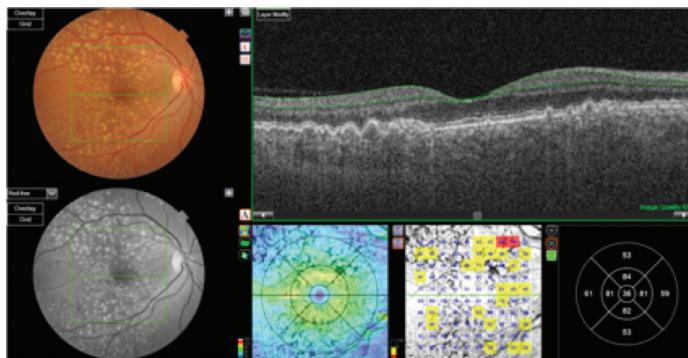


Figura 5: DMI intermédia segundo a classificação AREDS21 sustentada na classificação clínica.²⁰
a) Fotografia de fundo policromática, b) Fotografia de fundo monocromática, c) Corte 7mm SS-OCT (segmentação a nível complexo CCG-CPI).

Os *drusens*^{23–26}, localizados entre a lamina basal do EPR e a camada colagenosa interna da MB^{27,28,29}, e essenciais na classificação e monitorização da DMI^{6,24}, têm sido os biomarcadores mais descritos e estudados neste processo degenerativo (Figura 5).^{29,30} Também os depósitos localizados entre o espaço subretiniano e o EPR,³⁰ designados de “*pseudodrusen* reticulares” (PDR) ou de forma mais consensual de “depósitos drusenoides subretinianos” (DDS) são, hoje em dia, facilmente identificados com recurso ao SD-OCT.^{29,30,31}

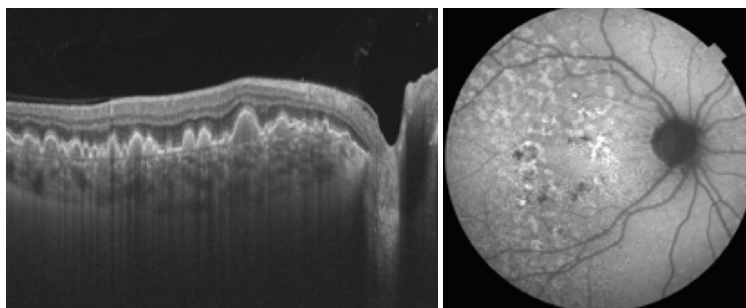


Figura 6: DMI Intermédia segundo a classificação AREDS21 sustentada na classificação clínica.²⁰
a) scan 12 mm SS-OCT, b) fotografia de autofluorescência do fundo.

Perspetivas Futuras

Ao nível da evolução de resolução e algoritmos utilizados nos SD-OCT e SS-OCT, e contributo para a deteção das primeiras alterações morfológicas da DMI, destaca-se a possibilidade de fazer o estudo das diferentes camadas da retina. Neste sentido foi reportado nos anos recentes o possível envolvimento das camadas mais internas da retina³² e particularmente ao nível do complexo da camada das células ganglionares (CCG).^{33,34,35} Com recurso a algoritmo de segmentação manual foram mesmo descritas diferenças estatisticamente significativas ao nível do CCG, numa coorte de 450 participantes, entre grupo com formas precoces de DMI comparativamente ao grupo de controlo.³⁵

Também a identificação dos DDS tem sido melhor estudada e documentada, mesmo apenas com recurso ao SD-OCT³⁶, revelando não apenas uma predominância na região superotemporal mas com aparente relação de risco com prognóstico e evolução para formas avançadas da DMI.^{37–41} Na sequência dos DDS em conjunto com a evolução dos SD-OCT de última geração, foram também descritos, numa coorte de 157 participantes com DMI intermédia, alguns aspetos interessantes relacionados ao nível do complexo Membrana de Bruch-membrana basal de EPR (RBB)⁴² e da espessura da coróide, mas também ao nível da zona mióide dos fotorreceptores (ZM) e dos segmentos externos dos fotorreceptores (SE).⁴³

Bibliografia:

1. Van Leeuwen, R., Klaver, C. C. W., Vingerling, J. R., Hofman, A. & De Jong, P. T. V. M. Epidemiology of age-related maculopathy: A review. *Eur. J. Epidemiol.* **18**, 845–854 (2003).
2. Cécile, D. in *AMD Age-Related Macular Degeneration* (ed. Group, G.) 13–21 (Théa Portugal, SA, 2010).
3. Augood, C. A., Vingerling, J. & Al, E. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Arch Ophthalmol* **124**, 529–535 (2015).
4. Malamos, P. et al. Correlation of high-definition optical coherence tomography and fluorescein angiography

- imaging in neovascular macular degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**, 4926–4933 (2009).
5. Buschini, E. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. 563–574 (2015).
 6. Carneiro, Â. in *AMD Age-Related Macular Degeneration* (ed. Group, G.) 33–37 (Théa Portugal, SA, 2010).
 7. Hubschman, J. P., Reddy, S. & Schwartz, S. D. Age-related macular degeneration: Current treatments. *Clin. Ophthalmol.* **3**, 155–166 (2009).
 8. Christenbury, J. G. et al. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology* **120**, 1038–1045 (2013).
 9. Ho, J. et al. Documentation of intraretinal retinal pigment epithelium migration via high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* **118**, 687–693 (2011).
 10. Wang, J. J. Risk of Age-Related Macular Degeneration in Eyes With Macular Drusen or Hyperpigmentation. *Arch. Ophthalmol.* **121**, 658 (2003).
 11. Luty, G., Grunwald, J., Majji, a B., Uyama, M. & Yoneya, S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol. Vis.* **5**, 35 (1999).
 12. Seddon, J. M. et al. Histopathological Insights Into Choroidal Vascular Loss in Clinically Documented Cases of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 1272 (2016).
 13. Curcio, C. A., Medeiros, N. E. & Millican, C. L. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **37**, 1236–1249 (1996).
 14. Rufino, S. *Neovascular Phenotypes: Polypoidal Choroidal Vasculopathy. Age-related Macular Degeneration* (Théa Portugal, SA, 2010).
 15. Acton, J. H., Theodore Smith, R., Hood, D. C. & Greenstein, V. C. Relationship between retinal layer thickness and the visual field in early age-related macular degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 7618–7624 (2012).
 16. Spaide, R. F. Age-Related Choroidal Atrophy. *Am. J. Ophthalmol.* **147**, 801–810 (2009).
 17. Keane, P. A. et al. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv. Ophthalmol.* **57**, 389–414 (2012).
 18. Yiu, G. et al. Relationship of Central Choroidal Thickness with Age-Related Macular Degeneration Status. *Am. J. Ophthalmol.* **159**, 617–626 (2015).
 19. Wood, A. et al. Retinal and choroidal thickness in early age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **152**, 1030–1038.e2 (2011).
 20. Ferris, F. L. et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **120**, 844–851 (2013).

21. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015.
22. Schmidt-Erfurth, U., Klmscha, S., Waldstein, S. M. & Bogunovic, H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye* **31**, 26–44 (2017).
23. Yehoshua, Z. *et al.* Natural history of drusen morphology in age-related macular degeneration using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* **118**, 2434–2441 (2011).
24. Hageman, G. S. *et al.* An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* **20**, 705–732 (2001).
25. Schaal, K. B., Rosenfeld, P. J., Gregori, G., Yehoshua, Z. & Feuer, W. J. Anatomic Clinical Trial Endpoints for Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **123**, 1060–1079 (2016).
26. Schuman, S. G. *et al.* Photoreceptor Layer Thinning over Drusen in Eyes with Age-Related Macular Degeneration Imaged In Vivo with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* **116**, 488–496.e2 (2009).
27. Spaide, R. F. & A., C. C. Drusen Characterization with Multimodal Imaging. *Retina* **30**, 1441–1454 (2010).
28. Bressler, S. B., Bressler, N. M., Sarks, S. H. & Sarks, J. P. in *Retina* (ed. Mosby, S. L.) 1041–1074 (Elsevier Inc., 2006). doi:10.1016/B978-0-323-02598-0.50066-5
29. Schmitz-Valckenberg, S. *et al.* Combined Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging of Reticular Drusen Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **117**, 1169–1176 (2010).
30. Sevilla, M. B. *et al.* Relating Retinal Morphology and Function in Aging and Early to Intermediate Age-related Macular Degeneration Subjects. *Am. J. Ophthalmol.* **165**, 65–77 (2016).
31. Gin, T. J., Wu, Z., Chew, S. K. H., Guymer, R. H. & Luu, C. D. Quantitative Analysis of the Ellipsoid Zone Intensity in Phenotypic Variations of Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **58**, 2079–2086 (2017).
32. Savastano, M. C. *et al.* Differential vulnerability of retinal layers to early age-related macular degeneration: Evidence by SD-OCT segmentation analysis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**, 560–566 (2014).
33. Lee, E. K. & Yu, H. G. Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses in Age-Related Macular Degeneration. *IOVS* **56**, 3976–3983 (2015).
34. Yenice, E.; Sengun, A.; Demirok Soyugelen, G.; Turaçlı, E. Ganglion cell complex thickness in nonexudative age- related macular degeneration. *Eye* **29**, 1076–1080 (2015).

35. Camacho, P., Dutra-Medeiros, M. & Páris, L. Ganglion Cell Complex in Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration: Evidence by SD-OCT Manual Segmentation. *Ophthalmologica* **238**, 31–43 (2017).
36. Spaide, R. F., Curcio, C. A. & Zweifel, S. A. Drusen, an Old but New Frontier Richard. *Retina* **30**, 1163–1165 (2010).
37. Hogg, R. E. et al. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **121**, 1748–1755 (2014).
38. Schick, T., Ersoy, L., Hoyng, C. B., Kirchhof, B. & Liakopoulos, S. Phenotype characteristics of fellow eyes in patients with early onset of neovascular age-related macular degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **56**, 7269–7273 (2015).
39. Finger, R. P. et al. Reticular pseudodrusen and their association with age-related macular degeneration the melbourne collaborative cohort study. *Ophthalmology* **123**, 599–608 (2016).
40. Lains, I. et al. Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 1340–1352 (2017). doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.061
41. Lains, I. et al. Choroidal Changes Associated With Subretinal Drusenoid Deposits in Age-related Macular Degeneration Using Swept-source Optical Coherence Tomography. *Am. J. Ophthalmol.* **180**, 55–63 (2017).
42. Curcio, C. A., Zanzottera, E. C., Ach, T., Balaratnasingam, C. & Freund, K. B. Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **58**, BIO211-BIO226 (2017).
43. Camacho, P., Dutra-Medeiros, M., Cabral, D. & Silva, R. Outer Retina and Choroidal Thickness in Intermediate Age-Related Macular Degeneration: Reticular Pseudodrusen Findings. *Ophthalmic Res.* 9 (2017). doi:10.1159/000484349

10 O DIAGNÓSTICO DA ATROFIA GEOGRÁFICA: QUAIS OS ACHADOS NA FUNDOSCOPIA, AUTOFLUORESCÊNCIA DO FUNDO, ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA E COM VERDE DE INDOCIANINA?

Filipe Mira MD,¹ Miguel Amaro MD,² Ana Fernandes Fonseca MD³

¹Centro Hospitalar Médio Tejo

²Diretor de Serviço do Hospital Vila Franca de Xira

³Instituto Oftalmologia Dr. Gama Pinto, ALM

A Atrofia Geográfica (AG) é uma das formas de apresentação tardia da Degenerescência Macular da Idade (DMI) e caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível dos fotorreceptores, epitélio pigmentar da retina (EPR) e coriocapilar.^{1,2} Gass em 1970 foi o primeiro a descrever “áreas geográficas de atrofia” na então denominada degenerescência macular senil.³

Apesar de menos frequente que a forma tardia neovascular, estima-se que afete aproximadamente 5 milhões de pessoas globalmente^{4,5} e que seja responsável por cerca de 20% dos casos de cegueira legal relacionados com a DMI.⁶

A AG é tipicamente bilateral podendo levar a uma perda irreversível da acuidade visual com o evoluir da doença.⁷ Dado que as lesões inicialmente ocorrem na zona perifoveal poupando a fóvea, a capacidade de leitura, condução e visão escotópica estão precocemente afectadas.⁸⁻¹⁰

A avaliação clínica através da fundoscopia é a chave para o diagnóstico pois permite a observação de áreas hipopigmentadas (com diâmetro $\geq 175 \mu\text{m}$ para ser considerada AG) bem demarcadas com visualização dos vasos coroídeos devido à atrofia do EPR¹¹ (Figura 1). Além disso está preconizado uma avaliação imagiológica multimodal para estadiamento e monitorização da doença.

DMI

Degenerescência Macular da Idade

A autofluorescência utilizando baixo comprimento de onda é hoje em dia considerada a técnica standard para a avaliação da lesão de AG uma vez que através desta tecnologia podemos avaliar a vitalidade do EPR indiretamente através do seu conteúdo em lipofuscina. Neste exame as lesões aparecem hipoautofluorescentes devido à perda da lipofuscina pelas células do EPR. Associado a este componente de hipoautofluorescência existem padrões de hiperautofluorescência nas regiões juncionais que apresentam importância para prognóstico e monitorização da doença¹² (Figura 2), conforme irá ser discutido noutros capítulos.

Na angiografia fluoresceínica as lesões são hiperfluorescentes, bem delineadas, refletindo a ausência do EPR e dando origem a “defeitos de janela” podendo haver uma impregnação que obscurece as margens na fase tardia¹³ (Figura 3). Na angiografia com verde de indocianina as lesões apresentam uma hiperfluorescência precoce devido à ausência do EPR com hipofluorescência tardia devido à atrofia da coriocapilar. Outra modalidade utilizada é a refletividade *near infrared* que permite uma melhor avaliação da fóvea e dos seus contornos pois o comprimento de onda utilizado é minimamente absorvido pelo pigmento lúteo macular.¹⁴

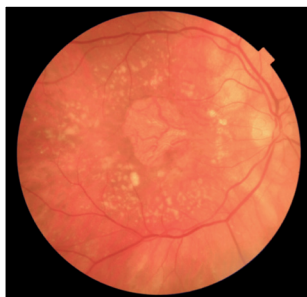


Figura 1

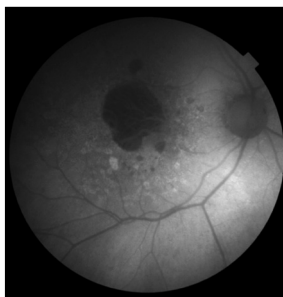


Figura 2

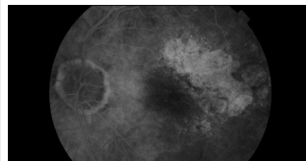


Figura 3

Outras modalidades imagiológicas diagnósticas nomeadamente o OCT *Spectral Domain* e o OCT-Angiografia irão ser abordados noutros capítulos.

A avaliação imagiológica multimodal é essencial para o diagnóstico e monitorização da AG uma vez que nos permite obter informações complementares. Por outro lado, a maior complexidade da informação obtida leva-nos a equacionar a necessidade de standardizar a nomenclatura e linguagem tanto para a investigação clínica como para a prática clínica diária.

Bibliografia:

1. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*.1988;2:552-577.
2. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, et al. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-1091.
3. Schmitz-Valckenberg S. The journey of "geographic atrophy" through past, present and future. *Ophthalmologica*. 2017; 237(1):11-20.
4. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2:106-116.
5. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, et al. Incidence of late-stage age-related macular degeneration in American whites: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*.2015;160:85-93.
6. Khan M, Agarwal K, Loutfi M, et al. Present and possible therapies for age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmology*.2014.
7. Lindblad AS, Lloyd PC, Clemons TE, et al. Change in area of geographic atrophy in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. *Arch Ophthalmol*.2009;127(2):1168-1174.
8. Brown JC, Goldstein JE, Chan TL, et al. Low Vision Research Network Study Group. Characterizing functional complaints in patients seeking outpatient low-vision services in the United States. *Ophthalmology*.2014;121:1655-1662.
9. Sunness JS, Rubin GS, Zuckerbrod A, et al. Foveal-sparing scotomas in advanced dry age-related macular degeneration. *J Vis Impair Blind*.2008;102(10):600-610.
10. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology*.1997;104(10):1677-1691.

11. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age-Related Macular Degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*.1995;39(5):367-374.
12. Biarnés M, Arias L, Alonso J, et al. Increased fundus autofluorescence and progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: the GAIN Study. *Am J Ophthalmol*.2015;160:345-353.
13. Monika F, Paul M, Bailey F, et al. The progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*.2017; Article in press.
14. Dolz-Marco R, Gal-Or O, Freund KB. Choroidal thickness influences near-infrared reflectance intensity in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2016;57(14): 6440-6446.

11 O DIAGNÓSTICO DA ATROFIA GEOGRÁFICA: QUAIS OS ACHADOS NO OCT E NO OCTA?

Bernardete Pessoa,¹ Angelina Meireles²

¹Assistente Hospitalar Graduada no Hospital de Santo António – Centro Hospitalar e Universitário do Porto – Secção de Retina Cirúrgica/Diabetes Ocular.

²Assistente Hospitalar Graduada Sénior no Hospital de Santo António – Centro Hospitalar e Universitário do Porto – Chefe da Secção de Retina Cirúrgica e Traumatologia Ocular

A alta resolução axial dos sistemas Fourier-domain do OCT (tanto o Spectral domain como o Swept-source) permitem que a atrofia seja estudada em 3 dimensões, podendo o envolvimento, bem como a perda de tecido, de camadas específicas da retina, ser avaliado quantitativamente. Além disso, as imagens B-scan convencionais do OCT podem ser combinadas com a visualização *en face* dos scans volumétricos do OCT de modo que, por camada, os bordos da atrofia podem ser facilmente identificados e medidos, tal como avaliada a taxa de progressão, à semelhança da autofluorescência (FAF).¹⁻³ Com este método também é possível a identificação de estádios precoces do processo atrófico, antes das lesões poderem ser identificadas na retinografia de cor ou na FAF, bem como a detecção de características precursoras, tais como a *nascent* atrofia geográfica (AG).⁴

Para a definição da atrofia associada à DMI, em 2017, um grupo de consenso internacional de especialistas em DMI e imagiologia retiniana, propõe o OCT como a referência standard ou método imagiológico base para o diagnóstico e estadiamento da atrofia associada à DMI (Tabela 1).⁵ Com base na classificação da atrofia associada à DMI baseada no OCT, estabelecida por este grupo de consenso, a AG é considerada um subgrupo de cRORA (atrofia completa do EPR e retina externa) (Tabela 1 e 2). Embora o termo AG seja equivalente a cRORA, a terminologia AG apenas se pode usar se a atrofia estiver ligada à DMI e na ausência de NVC (no presente ou no passado).⁵

DMI Degenerescência Macular da Idade

Tabela 1: Classificação da atrofia associada à DMI baseada no OCT- Grupo de Consenso Internacional⁵

- 1 - cRORA** – atrofia completa do EPR e retina externa
 - a. Atrofia Geográfica – sempre que não exista NVC (atual ou previamente)
- 2 - iRORA** – atrofia incompleta EPR e retina externa
 - a. *Nascent* atrofia Geográfica⁴ sem NVC
- 3 - cORA** – atrofia completa da retina externa
- 4 - iORA** – atrofia incompleta da retina externa

1,2,3 e 4 podem estar associadas ou não a NVC. Classifica-se como atrofia quando exista NVC sempre que a NVC não esteja localizada no mesmo local ou zona adjacente onde se encontre a atrofia.

Tabela 2: Critérios específicos, no OCT, para o diagnóstico de cRORA (todas as características têm de estar presentes) - Grupo de Consenso Internacional⁵

- 1** - Região de hipertransmissão ≥ 250 μm de diâmetro lateral (em qualquer dimensão lateral).
- 2** - Zona de atenuação ou ruptura do EPR ≥ 250 μm .
- 3** - Evidência de degeneração dos fotorreceptores (FR) suprajacentes (perda da zona de interdigitação, perda da linha elipsoide (LE), perda da membrana limitante externa (MLE) e adelgaçamento da camada nuclear externa).
- 4** - Ausência de EPR enrolado ou outros sinais de rasgadura do EPR (áreas de perda de EPR ou FR que resultem de rasgaduras EPR não se incluem na classificação de cRORA).

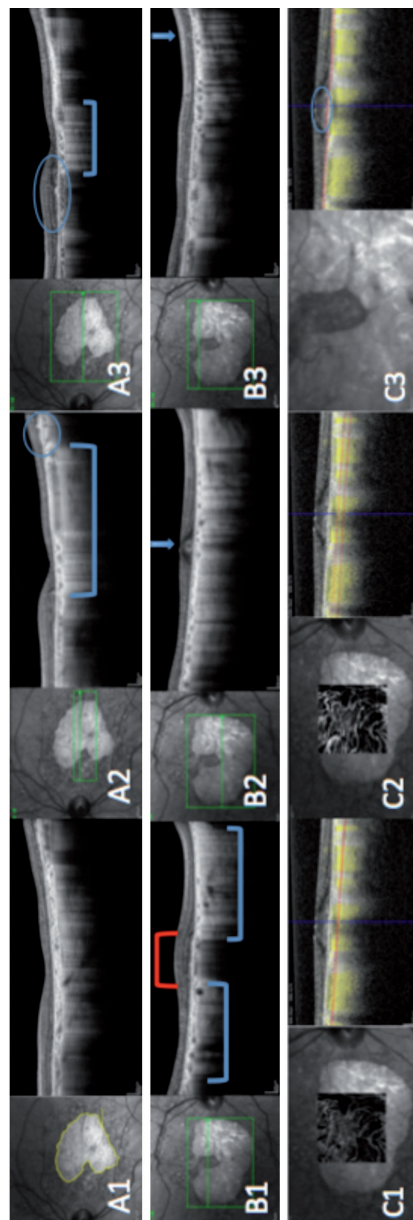
Assim, no OCT, as zonas de AG aparecem como áreas bem delimitadas de hiperrefletividade coroideia, resultantes da hipertransmissão da luz em direção à coróide (CR) abaixo da membrana de Bruch (BM), devido ao efeito dispersor da luz resultante da ausência do EPR e da rarefação da coriocapilar (CC). Áreas confluentes de atrofia do EPR são acompanhadas pela perda dos FR suprajacentes, com perda da LE e da MLE, perda ou adelgaçamento da camada nuclear externa (CNE) e adelgaçamento

da camada plexiforme externa (CPE) (Figuras A, B e C). Estas alterações aparecem inicialmente na região extrafoveal (*foveal sparing*) (Figuras B e C) e mais tardiamente atingem a fóvea (Figura A).⁶ Existem evidências baseadas no OCT que sugerem que edema ligeiro nas áreas *foveal sparing* pode representar um estadio pré-apoptótico de células neurais, como indicativo de atrofia iminente (Figuras A3, B1 e B3).⁷ A AG pode também estar associada à presença de pequenos espaços cistóides na camada nuclear interna na ausência de edema macular.⁸ Na zona juncional que rodeia a AG, a MLE e a LE podem estar ausentes, e a CPE pode ser vista a aproximar-se da MB, o que sugere que a perda dos FR muitas vezes se estende para além das margens das lesões da AG.^{9,10} Os estudos com OCT mostram que nas zonas perilesionais à AG se pode observar a presença de material hiperrefletivo, irregularidade da retina externa, espessamento do EPR e elevações irregulares do complexo EPR/MB (Figuras A, B e C). Estas alterações no EPR, bem como a redução da densidade do pigmento óptico, devido à disrupção na retina externa, podem estar na base na hiperautofluorescência evidenciada na FAF.¹¹ Além do descrito, também têm sido demonstradas uma série de alterações dinâmicas nas zonas que rodeiam a AG, incluindo migração de pigmento e alterações na altura dos *drusen* (tanto aumento como diminuição), bem como a elevada prevalência de *pseudodrusen* nos olhos com AG, estes últimos também identificados como fatores de risco independentes para a AG.^{1,11-15} A lesão dos FR nas áreas adjacentes ao EPR atrófico está correlacionada com a função visual, sendo esta associação mais evidente em olhos com *pseudodrusen*.¹⁶ Também a presença de tubulações na retina externa (estruturas tubulares ramificadas, localizadas na CNE, que aparecem como espaços redondos ou ovais hiporrefletivos, com bordos hiperrefletivos) e as elevações irregulares do complexo EPR-BM nas áreas de atrofia, bem como a quebra do complexo EPR-BM nos bordos da atrofia, estão correlacionadas com taxas de progressão mais rápidas da AG.¹⁷

Relativamente aos outros exames de imagem (retinografia de cor, autofluorescência e imagem multicolor) o OCT mostrou ser o exame com mais concordância entre diferentes graduadores, na detecção de *foveal sparing*.^{18,19} A FAF tem sido usada para monitorizar a progressão da AG em vários ensaios clínicos, contudo, os estudos com OCT mostram que a LE termina além da margem da AG.^{20,21} As imagens fundo do

SD-OCT (imagens à esquerda das Figuras A e B), projeções *en face* da soma da luz refletida e transmitida a partir de todas as camadas, onde a área de AG aparece mais brilhante que as áreas adjacentes devido aumento total do sinal da coróide, também permitem a demarcação da AG. A quantificação manual e automatizada da área de AG, usando as imagens de fundo do OCT, têm-se mostrado válida, reprodutível e útil na avaliação da progressão da AG.^{3,9}

Mais recentemente, com o OCT angiografia (OCTA), na AG, foi possível a percepção da perda do fluxo da coriocapilar (CC) sob as áreas atróficas com melhor visualização dos vasos coróides.⁶ Este exame imagiológico não invasivo, seguro e rápido, permite a obtenção de imagens, de alta qualidade, da microvasculatura da retina e coróide (CR), em comparação com a angiografia.²² No OCTA pode observar-se a perda²³ e rarefação¹⁴ da CC em correspondência com a atrofia do EPR, ou apenas a diminuição do fluxo detetável pelo OCTA (limitação atual deste exame).²² Nestas áreas de diminuição da CC os grandes vasos da CR podem ser deslocados e visíveis, no OCT *en face*, a um nível de profundidade onde usualmente se vê apenas a CC (Figura C).²² A detecção de *foveal sparing* também parece ser mais facilmente evidenciada pelo OCTA e OCT *en face* (Figura C3).⁶ A área de AG medida com OCT mostrou ser equivalente à obtida com FAF e OCT *en face* estrutural ao nível da coróideia e da esclera. Usando o OCTA é possível, com um único exame, ver imagens de fluxo vascular e dados estruturais de OCT, melhor definição do atingimento foveal, comparativamente com a FAF azul, com a vantagem de também ser possível a exclusão da presença de NVC sem ser necessária a AF. No presente e no futuro mais próximo o OCT e o OCTA assumem-se como os métodos *gold standard* para o diagnóstico, caracterização, quantificação, predição de progressão e monitorização de resposta aos tratamentos da AG.^{5,6}



Figuras A, B e C - Imagens de diferentes modalidades de OCT (SD-OCT, OCTA, Spectralis HRA+OCT, versão 1.10.2.0, Heidelberg Engineering, Germany), de ambos os olhos, de um homem de 86 anos com AG. Em A e B imagens de fundo e de B-scan do SD-OCT. Em C imagens de OCTA, com a zona de segmentação correspondente ilustrada na imagem B-scan (segmentação na CC em C1, na CR em C2 e na LE em C3). **A1** - delimitação manual da área de AG na imagem de fundo (a amarelo). **A2 e A3** - observam-se as irregularidades na retina externa, a presença de material hiperrefletivo, espessamentos do EPR, elevações irregulares do complexo EPR/MB e um edema ligeiro nas zonas juncionais (círculos azuis). **A2, A3 e B1** - na zona de AG observa-se a perda do EPR e LE e o sinal de hiperrefletividade corioideia (chavetas azuis). A zona foveal sparing (chaveta vermelha) também é bem perceptível (fig. B1). **B2 e B3** - podem ver-se tubulações na retina externa de zonas juncionais (setas azuis). **C1 e C2** - nas imagens de OCTA sobrepostas sobre a imagem de fundo, pode ver-se a rarefação da CC bem como a deslocação e presença dos grandes vasos da CR a um nível de profundidade onde usualmente se vê apenas a CC. Em **C3** a zona foveal sparing é também muito evidente e bem definida (Cortesia da Drª Silvia Monteiro – HSA-CHP; aquisição das imagens: técnica Diana José – HSA-CHP).

Bibliografia:

1. Giocanti-Auregan A, Tadayoni R, Fajnkuchen F et al. Predictive Value of Outer Retina En Face OCT Imaging for Geographic Atrophy Progression. *Investigative ophthalmology and visual science* 2015, 56(13):8325-8330.
2. Nunes RP, Gregori G, Yehoshua Z et al. Predicting the progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration with SD-OCT en face imaging of the outer retina. *Ophthalmic surgery, lasers and imaging retina*. 2013;44(4):344-359.
3. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregory G et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011, 118(4):679-686.
4. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, et al. Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:2415-2422.
5. Sadda SR, Guymer R, Holz F, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2017 Nov 2. pii:S0161-6420(17)31703-7. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028. (Epub ahead of print).
6. Corbelli E, Sacconi CR, Rabiolo A et al. Optical Coherence Tomography Angiography in the Evaluation of Geographic Atrophy Area Extension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5201–5208.
7. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Helb H-M, et al. In vivo imaging of foveal sparing in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3915—21
8. Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:211-7.
9. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S et al. Major,review - Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57:389–414, 2012 012.
10. Bearellly S, Chau F, Koreishi A, et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of geographic atrophy margins. *Ophthalmology* 2009;116:1762—9.
11. Oishi M, Akio Oishi A, Lindner M et al. Structural Changes in Optical Coherence Tomography Underlying Spots of Increased Autofluorescence in the Perilesional Zone of Geographic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:3303–3310.
12. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Martens C, et al. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3761–6

13. Fleckenstein M, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, et al. [Imaging diagnostics of geographic atrophy.]. *Der Ophthalmologe*.2010;107:1007-15.
14. Waheed NK, Moulton EM, Fujimoto JG, Rosenfeld PJ. Optical coherence tomography angiography of dry age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:91–100.
15. Sacconi R, Corbelli E, Carnevali A et al. Optical Coherence Tomography Angiography In Geographic Atrophy. *Retina* 0:1–6, 2017
16. Takahashi A, Ooto S, Yamashiro K et al. Photoreceptor Damage and Reduction of Retinal Sensitivity Surrounding Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;168:260–268.
17. Moussa K, Lee JY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography-determined morphologic predictors of age-related macular degeneration-associated geographic atrophy progression. *Retina* 2013; 33(8): 1590–1599.
18. Forte R, Querques G, Querques L, Leveziel N, Benhamou N, Souied EH. Multimodal evaluation of foveal sparing in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33:482–489.
19. Sayegh RG, Simader C, Scheschy U, et al. A systematic comparison of spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence in patients with geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2011;118:1844–1851.
20. Fleckenstein M, Charbel Issa P, Helb H-M, et al. High-resolution spectral domain-OCT imaging in geographic atrophy associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):4137–4144.
21. Bearely S, Chau FY, Koreishi A, Stinnett SS, Izatt JA, Toth CA. Spectral domain optical coherence tomography imaging of geographic atrophy margins. *Ophthalmology* 2009;116(9):1762–1769.
22. Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, et al. ZEISS Angioplexe spectral domain optical coherence tomography angiography: technical aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:18–29.
23. Pellegrini M, Acquistapace A, Oldani M, et al. Dark atrophy: an optical coherence tomography angiography study. *Ophthalmology* 2016;123:1879–1886.

DMI Degenerescência Macular da Idade

12 COMO MONITORIZAR A PROGRESSÃO DA ATROFIA GEOGRÁFICA?

Catarina Almeida,¹ Ricardo Faria²

¹Interna Complementar Oftalmologia Centro Hospitalar Tondela Viseu

²Assistente Hospital Graduado de Oftalmologia, Centro Hospitalar Tondela Viseu

A Atrofia Geográfica (AG) é uma forma tardia da Degenerescência Macular da Idade (DMI), caracterizada por lesões atróficas bem demarcadas da retina externa, conduzindo a perda progressiva e irreversível de fotorreceptores, epitélio pigmentado da retina (EPR) e coriocalpares.^{1,2} Embora as lesões iniciais de AG tipicamente poupem a fóvea, ao longo da sua evolução estas expandem e coalescem, acabando por envolver a fóvea e ameaçando a visão. Contudo, tanto a taxa, como a natureza da progressão da AG têm elevada intra e intervariabilidade, sendo difícil de prever como, quando e em que grau a AG comprometerá a função visual de cada indivíduo. Na procura de responder a estas questões, muitos estudos têm sido desenvolvidos, sugerindo alguns fatores que potencialmente afetam a progressão individual da AG. Estes incluem lesões no olho afetado, no olho adelfo, fatores genéticos, ambientais e demográficos.³

No olho afetado, o **tamanho da lesão** da AG está consistentemente associado a progressão sendo que, lesões basais mais pequenas estão associadas a menor risco de progressão.⁴⁻⁸ Contudo, não é claro se a associação entre o tamanho da lesão basal e a progressão da AG reflete um real fator de prognóstico individual ou apenas a heterogeneidade da severidade da doença dentro dos vários estudos.^{2,4,9} Para além do tamanho das lesões, olhos com **lesões multifocais** apresentam uma taxa de progressão significativamente mais elevada que olhos com lesões unifocais.^{5,10} Também a **configuração das lesões** parece estar associada a diferenças na progressão da AG, com lesões em ferradura, em anel ou com configurações sólidas a progredirem mais rapidamente. Para quantificar esta característica, foi proposto um

índice de circularidade da AG (GACI), baseado no perímetro da AG e seu desvio da circularidade. Olhos com um menor GACI, ou seja, que se desviam mais de uma configuração circular, são geralmente multifocais e apresentam taxas de progressão superiores a lesões com maior GACI.¹¹ A evidência sugere também que as lesões extrafoveais progridem mais rapidamente que as lesões foveais e que a progressão para a periferia ocorre mais rapidamente que a progressão em direção à fóvea.^{4,12}

As alterações na autofluorescência do fundo (AFF), nomeadamente os diferentes padrões de hiperautofluorescência na zona juncional e a extensão da AG têm sido associados a diferentes taxas de progressão: menor progressão em olhos com nenhum padrão ou um padrão focal de hiperautofluorescência juncional e maior progressão em padrões em banda ou difusos,^{5,7,13} bem como em AG mais extensas.¹⁴

Da mesma forma, são várias as **alterações na tomografia de coerência ótica (OCT)** que têm sido relacionadas com a progressão da AG. Alterações estruturais da zona juncional de atrofia, incluindo elevações irregulares de EPR, quebras do complexo EPR-membrana de Bruch e aumento da espessura da camada nuclear interna parecem estar associadas a progressão mais rápida.^{15,16} A presença de tração vítreo-retiniana no OCT está associada a maior progressão da AG, com o stress mecânico e a distorção adicional do EPR a afetar a história natural da doença.¹⁸ A presença de pseudodrusas reticulares está fortemente associada à progressão de DMI intermédia para AG,^{19,20} bem como com o desenvolvimento de uma configuração multifocal, podendo, contudo, não se correlacionar com a taxa de progressão das lesões da AG.^{21,22} Por outro lado, a regressão das pseudodrusas reticulares está associada com o desenvolvimento de atrofia retiniana em alguns olhos e pode prever localizações futuras de AG.^{11,15,22} Outras alterações como a disrupção da zona elipsoide,²³ a presença¹⁵ ou ausência²⁴ de tubulações na camada nuclear externa e a diminuição da espessura coroideia²⁵ têm sido associadas a maior progressão da AG, necessitando contudo de evidência mais consistente.

A presença de AG num olho é um forte preditor de desenvolvimento de doença bilateral futura,³ tendo sido estimado em cerca de 7 anos o tempo médio de evolução de AG

unilateral para bilateral.⁴ Por sua vez, também a gravidade da **doença do olho adelfo** está associada a diferentes taxas de progressão, com maior progressão quando o olho adelfo apresenta AG, menor progressão quando apresenta DMI precoce ou intermédia e taxas de progressão intermédias quando apresenta neovascularização coroideia.²⁶

Apesar de muitos estudos terem identificado **características genéticas, ambientais e demográficas** associadas ao desenvolvimento da AG, a evidência do seu efeito na progressão da AG é escassa. Nenhum fator demográfico ou ambiental foi associado à progressão da AG de forma consistente, incluindo a idade, o género, o tabagismo, a hipertensão arterial ou diabetes *mellitus*.^{3,4,6} No que diz respeito aos fatores genéticos, existe forte evidência do seu papel no desenvolvimento de DMI avançada, contudo, nenhum polimorfismo tem sido ligado de forma consistente à progressão da AG.³

Apesar do aumento das lesões de AG ser o fator mais usado e mais reprodutível na avaliação da progressão da AG, este também se correlaciona com o declínio da função visual e, consequentemente, com a severidade da doença.³

A melhor acuidade visual corrigida (MAVC), a avaliação *standard* da função visual, frequentemente subavalia os défices funcionais,²⁷ uma vez que, dependendo da extensão de fóvea poupada, os pacientes podem manter a capacidade de ler optótipos individuais e apresentar uma MAVC relativamente preservada, apesar de redução substancial do campo visual por escotomas paracentrais. Assim, não existe uma correlação robusta entre a MAVC e o aumento da AG.⁵ Várias alternativas têm sido exploradas para melhor avaliar o défice visual total na AG, incluindo a microperimetria, a acuidade visual de baixa luminância (AVBL), a velocidade de leitura e métodos baseados em questionários ao doente.

A **microperimetria**, que mede o limiar de sensibilidade à luz em múltiplos pontos da mácula, consegue avaliar a perda de função visual associada à progressão da AG. A diminuição da sensibilidade retiniana ocorre à medida que a AG progride²⁸⁻³⁰ e correlaciona-se com o aumento das lesões ao longo do tempo.³¹ Reduções na

sensibilidade são observadas com o aumento da autofluorescência na zona juncional na FAF e com alterações no OCT, incluindo perda da membrana limitante externa, elevação do EPR, perda de integridade do segmento interno da zona elipsoide e presença de focos hiper-refletivos.^{32,33} Vários ensaios clínicos estão a incorporar a microperimetria, de forma a validar a sua utilidade na monitorização da progressão da AG.^{34,35}

A **acuidade visual de baixa luminância** mede a função visual sob iluminação reduzida, estando o seu decréscimo associado a taxas mais altas de progressão da AG.³⁶ A diferença entre a MAVC e a AVBL pode prever a perda de AV subsequente.³⁷

A **velocidade de leitura** reflete a extensão do campo visual, ou seja, se o campo visual central está preservado o suficiente para permitir a leitura de frases, palavras inteiras ou apenas letras individuais.³⁷ A velocidade de leitura máxima correlaciona-se com a área de AG e piora à medida que a AG progride,³⁸ podendo servir como um marcador funcional importante de progressão e um preditor potencial de perda de função visual futura.³

Os **métodos baseados em questionários**, de que é exemplo o “*Functional Reading Independence Index*”, têm sido aplicados em doentes com AG. Estes tentam avaliar a perceção do paciente em relação à afetação da sua doença nas suas atividades de vida diária.³⁹ Embora possam constituir uma forma importante de monitorização da AG, mais estudos são necessários para perceber como é que as mudanças relatadas pelos pacientes se correlacionam com a progressão da AG.³

Apesar das evidências na identificação de vários fatores que influenciam a progressão da AG é ainda necessário, uma maior compreensão de como esses fatores interagem e, principalmente, como se relacionam com a função visual. Uma escala validada de severidade da AG poderia ajudar a standardizar a classificação da AG, a prever e monitorizar a progressão ao longo do tempo, facilitando a discussão com os pacientes sobre a progressão da doença e potenciais tratamentos futuros.³

Bibliografia:

1. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*. 1988; 2:552-577.
2. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren CM. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014; 121:1079-1091.
3. Fleckenstein M, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2017; 1-22.
4. Lindblad AS, et al. Change in area of geographic atrophy in Age-Related Eye Disease Study: AREDS report number 26. *Arch Ophthalmology*. 2009; 127:1168-1174.
5. Schmitz-Valckenberg S, et al. Natural history of geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123:361-368.
6. Holz FG, et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology*. 2007; 143:463-472.
7. Batioglu F, Gedik OY, Demirel S, Ozmert E. Geographic atrophy progression in eyes with age-related macular degeneration: role of fundus autofluorescence patterns, fellow eye and baseline atrophy area. *Ophthalmic Res*. 2014; 52:53-59.
8. Biarnes M, et al. Increased fundus autofluorescence and progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: the GAIN study. *Am J Ophthalmology*. 2015; 160:354-353.e5.
9. Feuer WJ, et al. Square root transformation of geographic atrophy area measurements to eliminate dependence of growth rates on baseline lesion measurements: a reanalysis of Age-Related Eye Disease Study Report no 26. *JAMA Ophthalmology*. 2013; 131:110-111.
10. Jaffe GJ, et al. Randomized trial to evaluate tandospirone in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: the GATE Study. *Am J Ophthalmology*. 2015; 160:1226-1234.
11. Domalpally A, et al. Circularity index as a risk factor for progression of geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2013; 120:2666-2671.
12. Lindner M, et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. *Ophthalmology*. 2015; 122: 1356-1365.
13. Jeong YJ, et al. Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye*. 2014; 28:209-218.
14. Schmitz-Valckenberg S, et al. Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding

- geographic atrophy and disease progression in patients with AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47:2648-2654.
15. Moussa K, Lee JY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography determined morphologic predictors of age-related macular degeneration associated geographic atrophy progression. *Retina*. 2013; 33:1590-1599.
 16. Ebnetter A, et al. Relationship between presumptive inner nuclear layer thickness and geographic atrophy progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57:299-306.
 17. Stetson PF, et al. OCT minimum intensity as a predictor of geographic atrophy enlargement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:792-800.
 18. Abdillahi H, et al. Vitreoretinal interface changes in geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2014; 121:1734-1739.
 19. Finger RP, et al. Reticular pseudodrusen and their association with age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Ophthalmology*. 2016; 123:599-608.
 20. Zhou Q, et al. Pseudodrusen and incidence of late age-related macular degeneration in fellow eyes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016; 123:1530-1540.
 21. Steinberg JS, et al. Longitudinal analysis of reticular drusen associated with geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:4054-4060.
 22. Xu L, et al. Reticular macular disease is associated with multilobular geographic atrophy in in age-related macular degeneration. *Retina*. 2013; 33:1850-1862.
 23. Giocanti-Auregan A, et al. Predictive value of outer retina en face OCT imaging for geographic atrophy progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56:8325-8330.
 24. Hariri A, Nittala MG, Sadda SR. Outer retina tubulation as a predictor of enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015; 122:407-413.
 25. Thorell MR, et al. Association between subfoveal choroidal thickness, reticular pseudodrusen, and geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46:513-521.
 26. Grassmann F, et al. Clinical and genetic factors associated with progression of geographic atrophy lesions in in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2015; 10:e0126636.
 27. Suness JS, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999; 106:1768-1779.
 28. Pilotto E, et al. Microperimetry, fundus autofluorescence, and retinal layer changes in progressing geographic atrophy. *Can J Ophthalmology*. 2013; 48:386-393.

29. Pilotto E, et al. Fundus autofluorescence and microperimetry in progressing geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmology*. 2013; 97:622-626.
30. Pilotto E, et al. Progressing geographic atrophy: choroidal thickness and retinal sensitivity identify two clinical phenotypes. *Br J Ophthalmology*. 2015; 99:1082-1086.
31. Meleth AD, et al. Changes in retinal sensitivity in geographic atrophy progression as measured by microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:1119-1126.
32. Sayegh RG, et al. A systematic correlation of morphology and function using spectral domain optical coherence tomography and microperimetry in patients with geographic atrophy. *Br J Ophthalmology*. 2014; 98:1050-1055.
33. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Guymer RH. Relationship between retinal microstructures on optical coherence tomography and microperimetry in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121:1445-1452.
34. Chaikitmongkol V, Tadarati M, Bressler NM. Recent approaches to evaluating and monitoring geographic atrophy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016; 27:217-223.
35. Hanout M, Horan N, Do DV. Introduction to microperimetry and its use in analysis of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26:149-156.
36. Yehoshua Z, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*. 2014; 121:693-701.
37. Suness JS, Rubn GS, Zuckerbrod A, Applegate CA. Foveal-sparing scotomas in advanced dry eye age-related macular degeneration. *J Vis Impair Blind*. 2008; 102:600-610.
38. Suness JS, Applegate CA. Long-term follow-up of fixation patterns in eyes with central scotomas from geographic atrophy that is associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmology*. 2015; 140:1085-1093.
39. Kimel M, et al. Functional Reading Independence (FRI) Index: a new patient-reported outcome measure for patients with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57:6298-6304

DMI

Degenerescência Macular da Idade

13 QUE ALTERAÇÕES FUNCIONAIS PODEM SURTIR NA DMI PRECOCE E INTERMÉDIA E NA ATROFIA GEOGRÁFICA?

Cláudia Farinha, MD,^{1,2,3} Rufino Silva, MD, PhD^{1,2,3}

¹Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

²Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra;

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

As alterações clínicas iniciais observadas na DMI, como *drusens* e alterações pigmentares maculares, são consideradas marcadores de risco de progressão para estádios avançados, como a atrofia geográfica (AG) e a neovascularização coroideia (NVC). Embora estudos tenham demonstrado que sua presença é um indicador razoavelmente sensível de progressão, a especificidade é de apenas 55%.^{1,2} Novos marcadores são assim necessários para identificar os casos com maior risco de doença e/ou de progressão. Várias alterações funcionais têm sido identificadas em doentes com DMI precoce e intermédia, nomeadamente: na adaptação ao escuro mediada por bastonetes, na acuidade visual de baixa luminância ou mesópica, na sensibilidade à luz em condições fotópicas e/ou escotópicas, e na sensibilidade ao contraste.³ A identificação precoce de doentes com maior risco de progressão, e consequentemente de potencial perda visual grave, é importante na medida em que permite, por exemplo, selecionar candidatos à participação em estudos epidemiológicos e genéticos, bem como para desenvolver estratégias terapêuticas de redução ou reversão da progressão em estádios iniciais da doença.^{1,4,5}

A acuidade visual (AV) é um teste simples na prática clínica para quantificar a função visual do doente, no entanto, nas fases precoces da DMI, a AV não traduz informação exclusivamente retiniana e não reflete as alterações estruturais que ocorrem a nível dos fotorreceptores e do complexo epitélio pigmentar da retina (EPR)-Bruch-corio-capilar. Além disso não sofre variações significativas até aos estádios avançados.^{5,6}

DMI Degenerescência Macular da Idade

Outros *outcomes* funcionais, que melhor reflitam a perda funcional que ocorre na DMI precoce e intermédia, têm assim um elevado potencial como ferramentas de diagnóstico e de seguimento objetivo e quantitativo.^{3,4}

A disfunção de cones e bastonetes na DMI precoce foi já identificada em modalidades de teste estáticas (limiares fotópicos e escotópicos, contraste espacial, sensibilidade temporal) e dinâmicas (adaptometria ao escuro e recuperação do foto-stress). A disfunção de bastonetes parece, contudo, suplantar aquela dos cones, com estudos histológicos a mostrar redução de bastonetes nos 3º-9º em redor da fóvea, em relação à estrutura relativamente preservada dos cones.⁷ Neste sentido Dimitri *et al*, aplicaram um conjunto de testes psicofísicos a doentes com DMI precoce, e nos quais incluíram a adaptometria ao escuro (*dark adaptation*, DA) e a quantificação objetiva da recuperação após foto-stress, demonstrando diferenças significativas nestes testes dinâmicos entre doentes com DMI precoce e controlos saudáveis, ajustados para a idade, ao contrário da AV que não diferiu entre grupos.¹ Também Owsley *et al*⁸ mostraram que a adaptação ao escuro mediada por bastonetes está retardada em doentes com DMI precoce, e que em doentes com DMI intermédia, os tempos de DA aumentam com o tempo de seguimento.⁵ O mesmo grupo também mostrou que indivíduos com máculas aparentemente saudáveis, mas com alterações na adaptação ao escuro, são duas vezes mais propensos a desenvolver DMI ao fim de 3 anos.⁸ Laíns *et al*, demonstrou o mesmo em doentes com DMI precoce e tardia, mostrando ainda que alterações estruturais no OCT, como a presença de *drusens*, *pseudodrusens* reticulares, descolamentos do epitélio pigmentar e a disrupção da linha elipsóide, se associaram ao aumento do tempo de adaptação ao escuro.³ Outro estudo demonstrou também que a presença de *pseudodrusens* se correlacionou significativamente com o aumento de tempo de DA.⁴

Doentes com DMI precoce podem apresentar queixas de dificuldade de visão noturna ou sob baixa luminosidade, apesar de apresentarem boa AV, e estas queixas correlacionam-se com o grau disfunção na DA.^{8,9} Pensa-se que o mecanismo subjacente tenha que ver com a disrupção das trocas metabólicas entre a coróide e os fotorreceptores. A deposição de material rico em lípidos hidrofóbicos no espaço

sub-EPR e na membrana de Bruch, observada na DMI, criam uma barreira ao transporte de componentes lipofílicos essenciais, como a vitamina A, por exemplo, que está envolvida na regeneração de rodopsina nos bastonetes, resultando no comprometimento da recuperação da sensibilidade à luz nestas células.^{8,9} O racional biológico para o uso de DA mediada por bastonetes, como um teste funcional para a incidência, progressão e variação fenotípica da DMI precoce, é assim robusto. Protocolos de DA de menor duração têm sido desenvolvidos para facilitar a sua introdução na clínica e em futuros ensaios clínicos que utilizem este *outcome*.⁹

Alterações da visão mediada primariamente por cones foram também exploradas no contexto da DMI. Estudos demonstraram que a diminuição da AV sob condições mesópicas (AV de baixa luminância) estava associada ao aumento do risco de aparecimento de DMI a 3 anos, mas que este déficit não evolui de forma significativa nas fases precoces da doença, por forma a poder servir de marcador de progressão.^{6,7} No entanto, o *deficit* visual de baixa luminância (que deriva da diferença entre AV fotópica e mesópica) associou-se com o aumento do risco de progressão para AG, de aumento da área de AG, e do risco de perda de acuidade visual nestes doentes.^{7,8} A sensibilidade a um estímulo *flicker* também está diminuída em olhos que progridem para AG ou NVC.⁸ As alterações da visão fotópica parecem assim surgir mais tarde no curso da doença e não nos estádios precoces, como acontece com a visão escotópica.⁷

A sensibilidade ao contraste (SC) foi alvo de análise por Maynard *et al*¹⁰, sendo comparada entre indivíduos saudáveis e doentes com DMI. Foi identificada uma diferença significativa na SC entre os 2 grupos quando testada em condições mesópicas, mas não sob condições fotópicas. Reportaram ainda diminuição da sensibilidade macular no grupo de doentes com DMI, por microperimetria (MP).¹⁰ A microperimetria é semelhante à perimetria automatizada standard na medida em que mede a sensibilidade diferencial à luz, isto é, a luminância mínima necessária para perceber um estímulo branco sobreposto sobre um fundo branco de luminância uniforme. Permite, no entanto, através de um mecanismo de *tracking*, corrigir a posição do estímulo para uma dada alteração na fixação, o que é particularmente útil nos estádios mais avançados de DMI em que a instabilidade de fixação é comum. Tem

ainda a vantagem de fornecer uma imagem *en face* em tempo real e sobreposta do pólo posterior, permitindo uma relação direta entre estrutura e função.¹¹⁻¹³ A utilização de MP revelou haver diferença significativa nas sensibilidades maculares, não só entre controlos saudáveis e doentes com DMI precoce/ intermédia, mas também entre diferentes estádios de DMI. Verificou-se ainda haver uma redução progressiva da sensibilidade macular na DMI precoce ao fim de um ano de seguimento.^{10,14} Alterações estruturais como *drusens*, *pseudodrusens* reticulares, disrupção da linha elipsóide e atrofia geográfica também se correlacionaram com a diminuição da sensibilidade macular na MP.¹¹ Em doentes com atrofia geográfica a MP fornece informações sobre a localização e o tamanho da(s) área(s) com função residual, permitindo uma estimativa realista, por exemplo, da capacidade de leitura do doente. Uma alteração funcional adaptativa que surge com perda de visão central devido a AG, é o *locus de fixação preferencial*, uma área de retina próxima da fóvea que assume função foveal, sendo que o doente passa a fixar preferencialmente com ela. A MP veio tornar possível identificar precisamente esta área e avaliar a estabilidade da fixação, o que é útil na monitorização da progressão da doença e na reabilitação do doente.¹¹ O desenvolvimento de MP escotópica veio demonstrar na DMI intermédia reduções da sensibilidade macular mais evidentes que as detetadas pela MP convencional, o que está de acordo com o já discutido atingimento preferencial de bastonetes em fases iniciais da doença.^{10,13}

São assim várias as alterações funcionais que ocorrem na DMI não exsudativa, tanto nas formas precoces, como nas mais avançadas. A sua avaliação e monitorização permitirá no futuro avaliar sobre o risco de doença e de progressão de doença, e a sua validação como outcomes funcionais em ensaios clínicos vai potenciar o desenvolvimento de terapêuticas que controlem ou revertam a DMI nas suas fases mais iniciais.

Bibliografia:

1. Dimitrov PN, Robman LD, Varsamidis M, Aung KZ, Makeyeva GA, Guymer RH, et al. Visual function tests as potential biomarkers in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9457–69.
2. Davis MD, Gangnon RE, Lee L-Y, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1484.
3. Láíns I, Miller JB, Park DH, Tsikata E, Davoudi S, Rahmani S, et al. Structural Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1340–52.
4. Flamendorf J, Agrón E, Wong WT, Thompson D, Wiley HE, Doss EL, et al. Impairments in dark adaptation are associated with age-related macular degeneration severity and reticular pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2053–62.
5. Owsley C, Clark ME, McGwin G. Natural History of Rod-Mediated Dark Adaptation over 2 Years in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Transl Vis Sci Technol*. 2017;6(3):15.
6. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Low-luminance visual acuity and microperimetry in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1612–9.
7. Owsley C, Clark ME, Huisinigh CE, Curcio CA, McGwin G. Visual function in older eyes in normal macular health: Association with incident early age-related macular degeneration 3 years later. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):1782–9.
8. Owsley C, McGwin G, Clark ME, Jackson GR, Callahan MA, Kline LB, et al. Delayed Rod-Mediated Dark Adaptation Is a Functional Biomarker for Incident Early Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(2):344–51.
9. Jackson GR, Scott IU, Kim IK, Quillen DA, Iannaccone A, Edwards JG. Diagnostic sensitivity and specificity of dark adaptometry for detection of age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1427–31.
10. Maynard ML, Zele AJ, Feigl B. Mesopic Pelli–Robson contrast sensitivity and MP-1 microperimetry in healthy ageing and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):e772–8.
11. Cassels NK, Wild JM, Margrain TH, Chong V, Acton JH. The use of microperimetry in assessing visual function in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(1):40–55.
12. Hanout M, Horan N, Do D V. Introduction to microperimetry and its use in analysis of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):149–56.
13. Midena E, Pilotto E. Microperimetry in age: related macular degeneration. *Eye*. 2017;31(7):985–94.

DMI Degenerescência Macular da Idade

14. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Guymer RH. Longitudinal changes in microperimetry and low luminance visual acuity in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(4):442–8.

14 PODE PREVENIR-SE A DMI PRECOCE E INTERMÉDIA?

João Rodrigues,^{1*} Pedro Gomes^{1**}

¹Centro Hospitalar de Setúbal, EPE

*Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia

**Interno Formação Específica de Oftalmologia

A prevenção da DMI atrófica, dada a elevada prevalência estimada na população portuguesa com idade ≥ 55 anos de aproximadamente 12%,¹ pode e deve ser realizada em particular nas suas variantes clínicas mais frequentes: precoce e intermédia. Uma revisão sistemática de 39 estudos de base populacional sobre DMI publicados até 2013, revelou uma prevalência cumulativa para o grupo etário dos 45-85 anos de 8,7%.²

A prevenção do desenvolvimento de DMI precoce e intermédia deve obedecer a uma estratégia transversal por níveis de intervenção ao longo da vida e de acordo com a população geral e sub-população mais frequentemente afectada.

Prevenção Primária

A educação para a Saúde na população escolar - do ensino Básico ao Superior - é crucial numa perspectiva de longo-termo de prevenção de eventuais doenças crónicas e degenerativas, através do apelo e divulgação da prática de estilos de vida saudáveis, tais como hábitos dietéticos balanceados que incluam dieta rica em ómega-3, vegetais e anti-oxidantes naturais, evicção de toxicofilias como o tabagismo e o alcoolismo e promoção do exercício físico - em particular ao ar livre - no combate ao sedentarismo e à obesidade. Durante este período, a instituição de medidas de Ergoftalmologia contribuem também para uma melhor Saúde Visual, particularmente no que diz respeito à proteção ocular dos efeitos nocivos da radiação ultravioleta (UV),

DMI Degenerescência Macular da Idade

através do recurso a lentes com filtros adequados contra os UV-A para prevenção da patologia macular. Existe, também, evidência científica crescente em relação à nocividade sobre o EPR da luz do espectro do azul-violeta (415 a 455 nm) presente nos sistemas de iluminação (Ex. LEDs, lâmpadas de Xénon) dos dispositivos com ecrãs digitais como *smartphones/tablets*³, pelo que a introdução de filtro de luz azul em lentes monofocais tem vindo a aumentar.

A literacia para a Saúde na idade adulta, dada a existência de uma população geriátrica crescente em Portugal com maior esperança de vida média, níveis de escolaridade baixa, problemas sócio-económicos e de acesso a cuidados de saúde básicos e vivendo em isolamento, deve ser uma medida permanente, através de campanhas de Saúde Visual de base populacional e de cuidados de saúde de proximidade.

Prevenção Secundária

A acessibilidade aos Cuidados de Saúde Primários (CSP) é uma questão-chave perante a sintomatologia oftalmológica inicial, nomeadamente no que diz respeito ao diagnóstico inicial e preventivo da DMI precoce e intermédia. Tendo em consideração a incidência e prevalência em Portugal deste tipo de patologia macular a partir dos 55 anos de idade, o rastreio de base populacional deveria ser instituído de forma sistematizada. Não sendo economicamente viável, o rastreio ao nível dos CSP para a sub-população de maior risco de DMI precoce e intermédia – raça caucasiana, > 55 anos, antecedentes familiares de DMI e hábitos tabágicos – possibilitaria o diagnóstico e encaminhamento precoce para cuidados secundários especializados de Oftalmologia.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o tabagismo aumenta o risco de DMI tardia 2 a 4 vezes comparativamente com indivíduos que nunca fumaram, sendo o principal factor de risco modificável nesta patologia.⁴ Os produtos de combustão do cigarro a par da nicotina intervêm na patogénese da DMI através de um conjunto de mecanismos que promove a lesão oxidativa, indução de angiogénese, compromisso

da circulação coróideia - fundamental na fisiologia do complexo dos segmentos externos dos fotoreceptores-EPR/membrana de Bruch - e activação do sistema imunitário, através da cascata do complemento.^{2,4} Deixar de fumar *per si* reduz o risco de DMI, sendo que após 20 anos de cessação tabágica, o risco de desenvolvimento de DMI é idêntico ao dos não fumadores, constituindo assim a medida estratégica mais relevante na prevenção da DMI precoce e intermédia.²

Existe ainda um conjunto de co-factores de risco secundários modificáveis para DMI que devem ser corrigidos, em particular a HTA, o índice de massa corporal elevado, a dieta rica em gorduras, a dislipidemia e a diabetes *mellitus*, por potenciarem o risco de microvasculopatia isquémica corio-retiniana.

Prevenção Terciária

A eficácia da acessibilidade da população de maior risco para desenvolvimento de DMI precoce e intermédia a cuidados de saúde especializados de Oftalmologia está dependente da resposta coordenada dos CSP com os cuidados hospitalares e ao recurso voluntário dos doentes.

O diagnóstico clínico da DMI precoce e intermédia assenta na classificação fenotípica das alterações relacionadas com as drusas e alterações do EPR, através da realização de fundoscopia sob midríase, complementada com retinografia. O recurso à grelha de Amsler em fundo negro, à auto-fluorescência do fundo ocular e a monitorização de sinais clínicos de alarme de progressão para as formas de DMI tardia ou avançada (atrofia geográfica e neovascular), tais como a diminuição progressiva ou súbita da AV sem outras causas associadas, os escotomas relativos ou absolutos do campo visual central, a metamorfópsia, micrópsia ou macrópsia e a dificuldade aumentada na realização de actividades da vida diária (ex. leitura para perto), devem constar do *follow-up* hospitalar como medidas de prevenção terciária.²

O “auto-diagnóstico” ou monitorização realizados em ambulatório pelo doente através

DMI Degenerescência Macular da Idade

da utilização da grelha de Amsler associada à avaliação subjectiva da visão para perto, pode contribuir, adicionalmente, para a prevenção através da detecção da progressão da DMI precoce/intermédia para as formas tardias/avançadas, possibilitando o encurtamento dos períodos de follow-up determinados para cada caso em específico.

Bibliografia:

1. Fonseca AF, Guitana M, Rosa PC. Degenerescência Macular da Idade Precoce. Manual de Retina 2015: 11 pp 50-52
2. Garcia-Layana A, Cabrera-López F, et al. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. Clinical Interventions in Aging 2017; 12 1579-1587
3. Nolasco J. Qual o impacto da luz azul nociva? Existem soluções para proteção?. Perguntas e Respostas em Ergofthalmologia 2018: 4.5 pp 52-55
4. Myers CE, Klein B, et al. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Eye Study. Ophthalmology. 2014; 121: 1949-1955

15 O RISCO DE PROGRESSÃO: AS ALTERAÇÕES FUNDOSCÓPICAS SÃO IMPORTANTES?

Liliane Duarte,^{1,2} Miguel Ruão^{3,4,5}

¹Secção de Retina Médica, Centro Hospitalar Entre o Douro e o Vouga, Portugal

²Faculdade de Medicina e Odontologia, Universidade de Valencia, Espanha

³Secção de Retina Médica, Centro Hospitalar entre Douro e Vouga

⁴Hospital CUF Porto

⁵Clínica CUF S. João da Madeira

Desde há muito que na oftalmologia é reconhecido um padrão de alterações fundoscópicas que hoje conhecemos por Degenerescência Macular da Idade (DMI) atrófica. Em 1995, o *International Age-related Maculopathy Study Group* desenvolveu um sistema de classificação para a DMI e estabeleceu as lesões clínicas encontradas. Essa classificação baseou-se essencialmente nos achados fundoscópicos na mácula em indivíduos com mais de 50 anos das seguintes lesões: *drusen* moles com 63 ou mais microns, zonas de hiper/hipopigmentação do epitélio pigmentado da retina (EPR), descolamento neurosensorial e do EPR, hemorragia retiniana, atrofia geográfica (AG) do EPR, fibrose retiniana cicatricial sem outra patologia vascular da retina associada.¹ Pela primeira vez descreveu-se alterações fundoscópicas que caracterizavam fases mais precoces ou avançadas da doença. A AG foi definida como uma área muito bem delimitada e mais ou menos circular de hipopigmentação, que traduz uma perda/atrofia do EPR levando a um aumento da visualização dos vasos coroídeos subjacentes. Com o maior conhecimento da doença e evolução da tecnologia de imagem percebeu-se que a forma atrófica (AG) não é completamente distinta da forma neovascular. Pode surgir neovascularização coroídea de uma lesão atrófica como uma forma neovascular pode evoluir para a atrofia.²

Um grande estudo epidemiológico, o AREDS permitiu criar uma classificação do risco de progressão de acordo com os achados fundoscópicos usando critérios

DMI Degenerescência Macular da Idade

simples como a presença de grandes *drusen* (maiores que 125 μm) e a presença de alterações pigmentares. Assim, um olho com *drusen* grandes (moles) e alterações hipo/hiperpigmentares é pontuado com 2 (1 para cada critério), e se ambos os olhos têm cada fator de risco, o risco é pontuado como 4. A análise de 5 anos de seguimento no AREDS demonstrou que nos olhos com uma pontuação de risco inicial de 0, só 0,4% evoluíram para a DMI na forma avançada, enquanto aqueles com 1 fator de risco 3,1% evoluíram para a forma avançada. Nos olhos com 2, 3, ou 4 fatores de risco, a taxa de conversão para a forma avançada da DMI aumentou para 12%, 26%, e 47% respectivamente.³

A observação fundoscópica permite detetar uma variedade de alterações fenotípicas associadas à DMI como os *drusen*, depósitos cristalinos, alterações pigmentares, lípidos, atrofia, fibrose, e também alterações sugestivas de atividade neovascular como hemorragias e exsudatos. A caracterização fundoscópica das lesões tem as suas limitações principalmente na identificação e quantificação das lesões atróficas e outras associadas à progressão para os estadios avançados, como os *drusen* reticulares (sensibilidade só de 32% na sua deteção).^{4,5} No entanto os sistemas de classificação dos vários estadios da DMI continuam com base nos achados fundoscópicos. Atualmente, o uso da análise multimodal mostra ser a melhor forma de avaliar as lesões associadas à progressão da doença.⁶

O risco/ritmo de progressão para e da AG é muito variável e da análise de vários ensaios sugere-se que características específicas podem ser importantes na previsão da progressão da doença, como alterações pigmentares do EPR, o tamanho e quantidade de *drusen* e a presença de *pseudodrusen* reticular.⁷ Um estudo recentemente publicado veio demonstrar uma relação dos *drusen* cuticulares com a frequência/risco de aparecimento de alterações do EPR (47,5%), lesões viteliformes tardias (24,2%), neovascularização coroideia (12,5%) e AG (25%).⁸ Os *drusen* reticulares foram associados ao aparecimento e progressão para a AG.⁹

A presença de depósitos cristalinos e calcificados adjacentes aos *drusen* são um sinal de risco acrescido na progressão para a forma atrófica.

O “Geographic Atrophy Natural History Study” demonstrou um maior risco de aumento do tamanho da lesão aos 12 meses nos olhos com pontos atróficos multifocais e extrafoveais comparativamente aos com lesões unifocais e foveais.¹⁰ Apesar de as lesões surgirem inicial e tipicamente na zona perifoveal, poupando o centro, com o tempo crescem e coalescem acabando por afetar a fóvea, e consequentemente a visão.

Características das lesões associadas ao risco de progressão:

. Tamanho da Lesão

Lesões iniciais menores estão associadas a menor risco de progressão.¹¹ No entanto não se pode atribuir uma taxa específica de progressão de acordo com o tamanho da lesão tendo em conta a grande variabilidade interindividual.

. Forma e distribuição da Lesão

Olhos com lesões multifocais têm taxas mais elevadas do alargamento das lesões de AG quando comparados com olhos com lesões unifocais.¹² Sunness *et al*¹¹ descreveu que olhos com lesões unifocais numa fase inicial que progredissem para multifocais ou para distribuições em ferradura, anel ou sólidas tinham maior risco de progressão para AG do que os com distribuição mais estável das lesões. Foi proposto o GACI (geographic atrophy circularity index), que avalia o desvio do perímetro da lesão de AG. Olhos com baixo GACI (mais desviantes do círculo) são habitualmente multifocais e com maior risco de progressão.¹³

. Localização da lesão

O “Geographic Atrophy Progression Study” demonstrou que as lesões de AG extrafoveais progrediam mais rapidamente do que as foveais e preferencialmente

em direção à periferia.¹⁰ O prognóstico visual depende muito do envolvimento foveal da lesão. Na maior parte dos casos a apresentação inicial poupa a zona central. O crescimento da lesão em direção à fóvea é um fator importante de prognóstico visual. No entanto, uma das grandes limitações da observação fundoscópica passa pela identificação da zona foveal no meio de lesões atrófica e análise estrutural da lesão.

Atualmente pela análise multimodal consegue-se obter dados mais específicos como os descritos pelo consenso do grupo do CAM (Classification Atrophy Meeting)^{2,6}, que poderão permitir criar uma escala de gravidade, prever e monitorizar de forma mais concreta a progressão ao longo do tempo.

Bibliografia:

1. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 39(5):367-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7604360>. Accessed January 9, 2018.
2. Holz FG, Sadda SR, Staurengi G, et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. 2017. doi:10.1016/j.opthta.2016.12.002.
3. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960). 2005;123(11):1570-4. doi:10.1001/archophth.123.11.1570.
4. Wilde C, Lakshmanan A, Patel M, Morales MU, Dhar-Munshi S, Amoaku WMK. Prevalence of reticular pseudodrusen in newly presenting adult onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Eye (Lond)*. 2016;30(6):817-24. doi:10.1038/eye.2016.46.
5. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Baird PN, Guymer RH. Reticular Pseudodrusen in Intermediate Age-Related Macular Degeneration: Prevalence, Detection, Clinical, Environmental, and Genetic Associations. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016;57(3):1310. doi:10.1167/iovs.15-18682.

6. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2017;0(0). doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028.
7. Sadda SR, Chakravarthy U, Birch DG, Staurengi G, Henry EC, Brittain C. CLINICAL ENDPOINTS FOR THE STUDY OF GEOGRAPHIC ATROPHY SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2016;36(10):1806-1822. doi:10.1097/IAE.0000000000001283.
8. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R, et al. Cuticular Drusen. *Ophthalmology*. 2018;125(1):100-118. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.033.
9. Schmitz-Valckenberg S, Alten F, Steinberg JS, et al. Reticular Drusen Associated with Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011;52(9):5009. doi:10.1167/iov.11-7235.
10. Schmitz-Valckenberg S, Sahel J-A, Danis R, et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology*. 2016;123(2):361-368. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.036.
11. Sunness JS, Margalit E, Srikumaran D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology*. 2007;114(2):271-7. doi:10.1016/j.ophtha.2006.09.016.
12. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118(4):679-86. doi:10.1016/j.ophtha.2010.08.018.
13. Domalpally A, Danis RP, White J, et al. Circularity Index as a Risk Factor for Progression of Geographic Atrophy. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2666-2671. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.047.



DMI

Degenerescência Macular da Idade

16 O RISCO DE PROGRESSÃO: A ALIMENTAÇÃO É IMPORTANTE?

Miguel Raimundo,^{1,2} João Figueira,^{1,2,3} Maria da Luz Cachulo^{1,2,3}

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

²Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

³Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI)

A DMI é a principal causa de cegueira irreversível do idoso em países desenvolvidos.¹ Se, por um lado, existe tratamento para a forma exsudativa da doença, na forma de anti-angiogénicos intravítreos, estes casos representam apenas uma minoria dos doentes com DMI.² Por outro lado, existe certamente grande interesse nos restantes doentes com DMI em modular o risco de progressão para a forma exsudativa da doença, atuando de forma preventiva e evitando o mau prognóstico visual associado. As intervenções mais promissoras neste campo dizem respeito à modificação do risco de progressão pela alimentação.

Dois estudos de referência, ambos ensaios clínicos interventivos, randomizados e multicêntricos, estabeleceram definitivamente o papel da suplementação nutricional na DMI, o *Age-Related Eye Disease Study*, AREDS, e o AREDS2.^{3,4} O primeiro estudo AREDS estabeleceu que a suplementação com antioxidantes (vitamina C, 500 mg; vitamina E, 400 UI; e beta caroteno, 15 mg), zinco (80 mg) e cobre (2 mg) foi eficaz na redução do risco de progressão para formas avançadas de DMI (*odds ratio* de progressão, OR 0.72 [IC99% 0.52-0.98] vs *placebo*) em doentes com DMI intermédia.³ Esta formulação foi modificada no AREDS2 com a introdução da luteína, 10 mg e zexantina 2 mg (em alternativa ao beta-caroteno), ácidos gordos ómega-3, 1000 mg (350 mg DHA e 650 mg EPA) e redução da dose de zinco para 25 mg.⁴ As razões para a modificação da formulação levaram em conta a evidência preliminar em estudos observacionais do papel benéfico dos ómega-3 e da luteína/zexantina, o aumento do risco de carcinoma de pulmão em fumadores, associado à suplementação com

DMI Degenerescência Macular da Idade

betacaroteno (que foi assim removido da fórmula e substituído pela luteína e zexantina) e a redução da dose de zinco por recomendação de *experts* em nutrição.⁴ Embora o estudo AREDS2 tenha demonstrado que estas modificações na formulação não a tornam superior à formulação AREDS original, comprovaram a luteína e zexantina como alternativas mais seguras ao betacaroteno.⁴ Não foi encontrado um efeito adicional protector associado à suplementação com ómega-3.⁴ Assim, em resumo, os estudos AREDS permitem estabelecer uma formulação composta por vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), zinco (25 a 80 mg), óxido de cobre (2 mg), luteína (10 mg) e zexantina (2 mg) como eficaz na redução do risco de progressão para formas avançadas de DMI em doentes com DMI intermédia. É importante referir que o facto do estudo AREDS2 não apresentar um verdadeiro grupo placebo (o comparador é a formulação AREDS original) não permite excluir um efeito benéfico isolado associado à suplementação com ómega-3, sendo esta uma das limitações deste estudo.

Embora existam outros estudos randomizados com suplementação na DMI, o número de doentes incluídos é largamente inferior aos estudos AREDS como o é também, consequentemente, a força da evidência,⁵ sendo mais direccionados ao impacto da suplementação na função visual e não à progressão. A referir três ensaios clínicos, o estudo LAST (*Lutein Antioxidant Supplementation Trial*) que testou a suplementação com luteína,⁶ o estudo TOZAL (*Taurine, Omega-3 Fatty Acids, Zinc, Antioxidant, Lutein Study*), que testou a suplementação com taurina, ómega-3, zinco e luteína⁷ e o estudo CARMIS (*Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study*) que testou a suplementação com luteína, zexantina e astaxantina.⁸ Os três estudos mostram que, no médio longo prazo, existe uma tendência à estabilização/melhoria da acuidade visual⁶⁻⁸ e visão de contraste.⁸

Um novo paradigma sobre o efeito da alimentação da DMI diz respeito ao efeito da dieta, sem suplementação exógena, na prevenção da doença, integrado num estilo de vida saudável. Este paradigma é interessante na medida em que não só a adesão à suplementação é reduzida, particularmente na Europa, limitada pelo alto custo dos suplementos, como também as doses recomendadas pelo AREDS e AREDS2 não são integralmente respeitadas nas formulações comercialmente disponíveis.⁹ Num estudo

com 1313 participantes do *Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study* (CAREDS), com um seguimento de 6 anos, existe evidência que uma dieta saudável, com alto do consumo de cereais, vegetais, leguminosas e frutos reduz a prevalência de DMI precoce e a progressão para formas avançadas de doença.¹⁰ O próprio risco genético associado à DMI parece poder ser modelado pela dieta. Dados do *Blue Mountains Eye Study* e do *Rotterdam Study* mostram que portadores de polimorfismos do factor H do complemento e do gene ARMS2, com um risco de progressão para formas avançadas de DMI 2-4x superior, podem reduzir esse risco para um patamar semelhante a um não portador, através do consumo regular de peixe,¹¹ ómega-3, zinco e antioxidantes.¹² Por fim, a própria dieta mediterrânica, enquanto modelo de dieta saudável, parece ser uma forma de conciliar todas as intervenções dietéticas presumivelmente benéficas na DMI, com altos níveis de antioxidantes, vitaminas e ómega-3. Com efeito, dois estudos de grande dimensão, numa população americana¹³ e europeia¹⁴ mostram que a alta adesão à dieta mediterrânica reduz o risco de progressão para formas avançadas de DMI.^{13,14} De forma similar, os nossos resultados numa amostra portuguesa mostraram que a maior adesão à dieta mediterrânica, nomeadamente pelo consumo de frutos, está associada a menor prevalência de DMI.¹⁵

Em conclusão, a sùmula da evidência atualmente disponível permite recomendar a suplementação nutricional, numa formulação tão próxima como a preconizada pelos estudos AREDS e AREDS2, nos doentes com DMI intermédia, dado que comprovadamente reduz o risco de progressão para as formas tardias. Concomitantemente, a promoção de uma dieta saudável, nomeadamente pela adesão à dieta mediterrânica, parece também ser útil na redução do risco de progressão.

Bibliografia:

1. Sin HPY, Liu DTL, Lam DSC. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91: 6–11.
2. Cachulo M da L, Laíns I, Lobo C, Figueira J, Ribeiro L, Marques JP, et al. Age-related macular degeneration

- in Portugal: prevalence and risk factors in a coastal and an inland town. The Coimbra Eye Study - Report 2. *Acta Ophthalmol.* 2016;94: e442–53.
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119: 1417–1436.
 4. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309: 2005–2015.
 5. Schmidl D, Garhöfer G, Schmetterer L. Nutritional supplements in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* Wiley Online Library; 2015;93: 105–121.
 6. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry-Journal of the American Optometric Association.* Elsevier; 2004;75: 216–229.
 7. Cangemi FE. TOZAL Study: an open case control study of an oral antioxidant and omega-3 supplement for dry AMD. *BMC Ophthalmol.* 2007;7: 3.
 8. Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, Tedeschi M, Panozzo G, Scarpa G, et al. Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22: 216–225.
 9. Shah SU, Pilli S, Telander DG, Morse LS, Park SS. Survey of patients with age-related macular degeneration: knowledge and adherence to recommendations. *Can J Ophthalmol.* 2013;48: 204–209.
 10. Mares JA, Volland RP, Sondel SA, Millen AE, Larowe T, Moeller SM, et al. Healthy lifestyles related to subsequent prevalence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2011;129: 470–480.
 11. Wang JJ, Rochtchina E, Smith W, Klein R, Klein BEK, Joshi T, et al. Combined effects of complement factor H genotypes, fish consumption, and inflammatory markers on long-term risk for age-related macular degeneration in a cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169: 633–641.
 12. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JCM, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω -3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2011;129: 758–766.
 13. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102: 1196–1206.

14. Hogg RE, Woodside JV, McGrath A, Young IS, Vioque JL, Chakravarthy U, et al. Mediterranean Diet Score and Its Association with Age-Related Macular Degeneration: The European Eye Study. *Ophthalmology*. 2017;124: 82–89.
15. Raimundo M, Mira F, Cachulo MdL, Barreto P, Ribeiro L, Farinha C, Laíns I, Nunes S, Alves D, Figueira J, Merle BMJ, Delcourt C, Santos L, Silva R. Adherence To A Mediterranean Diet, Lifestyle And Age-Related Macular Degeneration: The Coimbra Eye Study – Report 3. *Acta Ophthalmol*. 2018 [in press]



DMI

Degenerescência Macular da Idade

17 O RISCO DE PROGRESSÃO: OS SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS E DE ANTIOXIDANTES SÃO IMPORTANTES?

Paulo Rosa,¹ Mário Guitana,² Ângela Carneiro^{3,4,5}

¹IRL - Instituto de Retina de Lisboa; Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto

²Serviço de Oftalmologia, Hospital da Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal.

³Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁴Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João

⁵Instituto CUF de Diagnostico e Tratamento

Desde há várias décadas que múltiplos estudos têm tentado demonstrar a eficácia dos suplementos vitamínicos/ antioxidantes no retardar da progressão da Degenerescência Macular da Idade (DMI).¹⁻⁶ Contudo, só em 2001, com os resultados do *Age Related Eye Disease Study* (estudo AREDS), estudo randomizado, controlado, com cerca de 4800 indivíduos, dos quais 3640 analisados, tal foi demonstrado.⁷

O estudo AREDS, efetuado ao longo de mais de 6 anos, veio mostrar que a suplementação com altas doses de vitaminas (betacaroteno, C e E), associadas a zinco atrasou a progressão do estágio da doença assim como a perda de visão em doentes com fases intermédias e avançadas da doença.

No estudo, os pacientes foram divididos em 4 grupos em função dos achados da fundoscopia, através de retinografias. O grupo 3 era composto por pacientes com DMI intermédia, caracterizados pela presença de pelo menos uma drusa grande ($\geq 125 \mu\text{m}$) ou várias drusas intermédias ($\geq 63 \mu\text{m}$, $< 125 \mu\text{m}$) e alterações pigmentares. No grupo 4 os pacientes tinham, num dos olhos, DMI avançada (neovascular ou atrofia geográfica).

As análises de risco de progressão aos 5 anos nestes 2 grupos mostraram que a formulação de antioxidantes com zinco diminuiu o risco relativo de progressão para

DMI Degenerescência Macular da Idade

DMI avançada em 25% e o risco de perda moderada de visão (15 ou mais letras) em 18%, resultados com significado estatístico. No entanto, este estudo foi dirigido essencialmente à forma exsudativa da doença.

Apesar dos resultados parecerem mostrar algum benefício do tratamento na evolução para a atrofia geográfica central, não atingiram valor estatisticamente significativo, eventualmente devido ao número baixo de indivíduos nesse grupo, e consequente baixa força estatística. Aliás, apesar de não ter peso estatístico, é curioso referir que, ao contrário da atrofia geográfica central, onde todos os braços estudados (antioxidantes, zinco e antioxidantes + zinco) mostraram alguma tendência para a eficácia do tratamento, no subgrupo de atrofia moderada não central, só os antioxidantes apontaram nesse sentido, ao contrário dos outros 2 braços que apontavam no sentido oposto, isto é, pareciam mostrar um certo aumento de risco para atrofia não central. De referir, no entanto, e mais uma vez que, não sendo valores estatisticamente significativos e por irem contra aqueles que foram obtidos para a atrofia central, o seu significado não é claro e deve ser encarado com a devida desconfiança enquanto não existirem estudos que possam esclarecer este fator.

Da mesma maneira, o estudo AREDS não foi desenhado para avaliar a eficácia da terapêutica quando os dois olhos se encontravam já em fases avançadas da doença.

Posteriormente foi efetuado um outro estudo, o AREDS 2, em cerca de 4000 indivíduos (nos estádios 3 e 4 da doença), onde se pretendeu determinar se, juntando à formula original AREDS, luteína e zeaxantina, DHA + EPA (ómega 3) ou ambos, havia diminuição adicional do risco de desenvolver DMI avançada.⁸ Foi ainda avaliada a substituição do betacaroteno (devido ao aumento do risco de aparecimento de cancro do pulmão em fumadores ou ex fumadores) pela luteína e zeaxantina, assim como a diminuição da dose de zinco, considerado como responsável por alguns casos de patologia geniturinária encontrados no estudo AREDS.

A adição de luteína + zeaxantina e/ou ácidos gordos DHA + EPA não mostrou nenhum resultado estatisticamente significativo na redução do risco de progressão da doença

ou na acuidade visual. Mais uma vez, na análise de subgrupos, parece existir alguma vantagem na associação de luteína e zeaxantina à formula AREDS (sem betacaroteno) na diminuição da progressão para DMI neovascular. Salienta-se ainda que, estando o grupo controlo a usar a formula AREDS, comprovadamente eficaz nos grupos aqui analisados no primeiro estudo, não foi possível estabelecer comparação de eficácia com um verdadeiro grupo controlo.

A diminuição da dose de zinco não conduziu a efeitos estatisticamente significativos. Da mesma forma, a substituição do betacaroteno na formula original por luteína e zeaxantina não mostrou perda de eficácia. Assim, faz sentido esta substituição em fumadores e ex fumadores, pelos prováveis riscos associados ao betacaroteno nesta população. Por outro lado, existem eventuais efeitos benéficos encontrados pela luteína e zeaxantina noutros estudos de menor dimensão e sem o nível de evidência dos estudos AREDS.⁹

Outras suplementações estão atualmente a ser investigadas no tratamento da DMI atrófica.^{10,11} Além disso, nos últimos anos, muitos investigadores têm avaliado a associação entre suplementos vitamínicos e perfis genéticos de risco, de muitas doenças, com resultados promissores.

Bibliografia:

1. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*.1996; 103:357-364
2. Gester H. Review: antioxidant protection of the ageing macula. *Age Ageing*.1991;112:60-69
3. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C and E and advanced age-related macular degeneration. *Jama*.1994;272:1413-1420
4. Eye Disease Case-control Study Group. Antioxidants status and neovascular age-related degeneration. *Arch Ophthalmol*.1993; 111:104-109
5. Vanden Landerberg GW, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK, Brady WE, Palta M. Associations

- between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*.1998; 148:204-214
6. Teikari JM, Laatikainen L, Virtanco J, et al. Six-year supplementation with alpha tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand*.1998; 76:224-229
 7. Age-Related Eye Disease Study Group. A Randomized, placebo-controlled clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E and beta-carotene for age-related cataract and vision loss. AREDS report nº9. *Arch Ophthalmol*.2001; 119: 1439-1452
 8. Chew Ey, Clemons T, San Giovanni JP, et al. AREDS2 Reserch Group. The Age-Related Eye Disease Study2. *Ophthalmology*. 2012;119(11): 2282-2289
 9. Delcourt C, Carriere I, Delange M, Barberger-Gateau P, Schalch W. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study, *Invest Ophthalmol. Vis Sci*, 2006;47:2329-2335
 10. Ho E, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH. Dietary factores and epigenetic regulation for prostate cancer prevention. *Adv. Nutr*. 2011;2: 498-510
 11. Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A review of current and future management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol. Ther* (2017)6: 69-77

18 ATROFIA GEOGRÁFICA: COMO CLASSIFICAR?

Maria da Luz Cachulo,^{1,2,3} José Costa^{1,2,3}

¹Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Portugal

²Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra, Portugal

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

Atrofia geográfica (AG) é o termo que se utiliza para descrever a manifestação tardia da forma não exsudativa da degenerescência macular da idade (DMI). À oftalmoscopia surge como uma ou mais áreas “atróficas” de despigmentação completa ou incompleta do epitélio pigmentado da retina (EPR) e adelgaçamento do tecido subjacente, permitindo uma melhor visualização dos grandes vasos da coroideia.¹⁻⁴

Em 1970, Gass foi o primeiro a descrever o conceito de “áreas geográficas de atrofia” no contexto da degenerescência macular senil⁵ e em apenas uma década esta manifestação tardia da doença passou a designar-se AG.

Histologicamente, as áreas de atrofia traduzem-se por zonas de perda das camadas externas da retina, incluindo os fotorreceptores (FR), degenerescência do EPR e perda dos coriocapilares.¹ As técnicas de imagem de alta resolução *in vivo* têm auxiliado a detetar o grau de atenuação e degenerescência tecidular que caracterizam esta forma da doença, mas, até ao momento, não foi possível estabelecer uma definição unanime, considerando a variabilidade fenotípica da sua apresentação.

A partir dos anos 1990, os sistemas classificativos para a DMI evoluíram no sentido de acompanhar e assistir os múltiplos estudos clínicos que foram surgindo nesta área. Na primeira classificação para a DMI, desenvolvida em 1991 pelo *Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System*,⁶ as lesões características da DMI eram avaliadas em fotografias a cores do fundo ocular (FCFO) estereoscópicas, de 30°. A AG era definida

DMI Degenerescência Macular da Idade

como uma área de limites bem demarcados de perda do EPR com exposição dos grossos vasos da coroideia, considerando-se como tamanho mínimo a área ocupada por 1/8 de diâmetro de disco (DD), correspondente ao círculo I_1 com um diâmetro de 188 μm . Em 1995, o *International Age-related Maculopathy Epidemiological Study Group*⁷ desenvolveu um novo sistema classificativo para o estadiamento da doença, semelhante ao anterior, em que a AG era definida como áreas bem delimitadas, redondas ou ovais, de despigmentação ou hipopigmentação com aumento da visibilidade dos vasos coroídeos com um mínimo de 175 μm de diâmetro. Posteriormente, o *Age Related Eye Disease Study (AREDS)*⁸ desenvolveu um novo sistema de classificação para a DMI, igualmente baseado em fotografias fundoscópicas estereoscópicas, definindo a AG como uma área bem delimitada, usualmente circular, de despigmentação parcial ou completa do EPR, tipicamente expondo os grossos vasos da coroideia, com 175 μm de diâmetro no mínimo. As áreas de AG não eram diretamente quantificadas, mas antes agrupadas em categorias (ex: área > 1DA – área de disco, mas < 2DA). Em 2013, o AREDS 2 reportou que o tamanho mínimo definido para a AG deveria ser, não superior ou igual ao círculo I_1 , como anteriormente considerado, mas superior ou igual ao círculo I_2 , traduzindo-se numa área de 0,146 mm^2 ou de um diâmetro de 433 μm . Simultaneamente, foi revisto o sistema métrico utilizado, passando a assumir-se como mais correto o diâmetro do disco ótico de 1800 μm , em vez dos 1500 μm inicialmente considerados.⁹

Considerando o que atrás se expôs, conclui-se que existe alguma variabilidade na definição da quantificação das lesões de AG nas fotografias do fundo ocular. Essa variabilidade nos diferentes estudos, não se limita ao tamanho ou diâmetro mínimo considerado para uma lesão atrófica individual, mas também ao tamanho total (soma de todas as áreas de atrofia) considerado para se enquadrar nessa definição.^{6,8,10–12} Adicionalmente, não há completo acordo relativamente ao que deve ser considerado como lesão de AG; se apenas a atrofia pura sem qualquer sinal de exsudação atual ou prévia, como sublinha a classificação AREDS, ou se, pelo contrário e como recentemente publicado pelo estudo CATT (*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials*), o termo deve ser considerado também em contexto de lesões atróficas associadas a neovascularizações coroídeias tratadas com sucesso.¹³

Os sistemas classificativos que utilizam a FCFO e as definições das lesões específicas de DMI foram usados, isoladamente, durante décadas e têm ainda hoje o seu papel no estadiamento desta patologia. Porém, os bordos da AG podem não ser bem visíveis nas imagens monoscópicas, sendo frequentemente necessárias fotografias estereoscópicas de alta definição para discriminar os limites da lesão. A dificuldade de obter este tipo de imagens, em contexto de grandes estudos clínicos, explica a transição para as imagens de autofluorescência do fundo ocular (AFF) como um dos métodos recomendados para detetar, quantificar e monitorizar as lesões atróficas. A partir de 1995, as imagens de AFF obtidas através do sistema confocal de um *Scanning Laser Ophthalmoscope* (cSLO) passaram a constituir uma alternativa preferencial na deteção e quantificação das áreas de atrofia.^{14,15} O grande contraste de sinal evidente entre zonas atróficas e não atróficas permite não só a quantificação manual das lesões, mas também uma análise semiautomática, utilizando um software criado para o efeito.¹⁶⁻¹⁸ Adicionalmente, diferentes fenótipos de autofluorescência na zona juncional da atrofia podem constituir fatores preditivos na progressão da AG¹⁹ com os padrões difusos a condicionarem maior taxa de crescimento das lesões.¹⁷

Nos últimos 10 anos, temos assistido a um crescendo investigacional na área da forma atrófica da DMI. Importantes progressos na análise automática e semiautomática de imagem têm sido alcançados, incluindo a quantificação das lesões atróficas nas imagens de AFF e de Tomografia Ótica de Coerência (*Spectral Domain - SD OCT* e *OCT en face*).²⁰⁻²²

O SD-OCT é um método de imagem largamente utilizado e tem sido validado para detetar e quantificar a atrofia. As imagens *en face* consistem numa alternativa adicional para a análise e quantificação das áreas de atrofia. Com este método de imagem é possível identificar, medir e avaliar a progressão dos bordos da atrofia, individualmente por camada envolvida no processo. Adicionalmente, permite identificar estádios precoces do processo atrófico bem como detetar características precursoras do desenvolvimento de atrofia associada a *drusen*, definidas com AG *nascent* e que compreendem o afundamento das camadas plexiforme externa e nuclear interna, e a identificação de uma banda hiporrefletiva com formato em cunha dentro dos limites da plexiforme externa.²³

DMI Degenerescência Macular da Idade

A seleção de modalidades de imagem apropriadas consiste num fator chave para estudos que pretendam avaliar a eficácia de fármacos em olhos com as formas tardias de DMI. Considerando que cada modalidade tem as suas forças e fraquezas e que o uso de uma técnica isolada pode não ser suficiente, o uso multimodal de técnicas de imagem constitui o melhor método para, de forma fiável, detetar e medir as lesões atroficas.

O CAM (*Classification of Atrophy Meeting*) publicou em 2016 os resultados do consenso relativo às técnicas de imagem convencionais e avançadas recomendadas para a deteção e quantificação da atrofia associada às formas tardias da DMI, assim como as recomendações no uso dessas modalidades em contexto de estudos de história natural da doença e ensaios clínicos de intervenção.²⁴ Os protocolos de imagem na deteção e monitorização da progressão da atrofia, em estudos sem sinais de DMI neovascular, deveriam incluir, para além da FCFO, as imagens de AFF (com luz de excitação azul), o *Near Infra-Red* (NIR, 3 campos, 30°) e scans volumétricos densos de SD-OCT ou *Swept Source* OCT (SS-OCT) (pelo menos 6x6 mm, dependendo da área de AG com uma distância mínima entre scans de pelo menos 120 µm) nas visitas inicial e final.

O *report 3* do CMA propôs um sistema classificativo e critérios de atrofia definidos pelo OCT no contexto da DMI. Com base num consenso internacional, este método de imagem começa a ser considerado de referencia no diagnóstico e estadiamento desta entidade.²⁴

Considerando que a atrofia dos fotorreceptores pode ocorrer sem atrofia do EPR e que a atrofia pode evoluir em diferentes estadios, foram propostos 4 termos com fundamentos histológicos, descritos com pormenor no capítulo 1. Com base neste sistema classificativo, o termo AG aplicar-se-ia apenas aos casos em que a atrofia fosse visível na FCFO e na ausência de neovascularização (atual ou prévia) e enquadrar-se-ia no subgrupo do cRORA (*complete RPE and outer retina atrophy*), caracterizado por uma atrofia completa do EPR e da retina externa.

Os critérios de diagnóstico do cRORA no OCT e os achados confirmatórios nos outros métodos de imagem são sumarizados na tabela 1.

Tabela 1: Critérios de diagnóstico do cRORA no OCT e os achados confirmatórios nos outros métodos de imagem – Grupo de Consenso Internacional (24) image reading center experts, retinal histologists, and optics engineers. Methods: As part of the Classification of Atrophy Meetings (CAM

OCT	AFF	NIR	FCFO
Zona de hipertransmissão $\geq 250 \mu\text{m}$	Bordos bem demarcados	Bordos bem demarcados	Bordos bem demarcados
Zona de atenuação ou interrupção do EPR $\geq 250 \mu\text{m}$	Hipoautofluorescência semelhante à fluorescência do disco e vasos	Lesões hiperrefletivas	Lesões hipopigmentadas
Evidência de degenerescência dos FR (adelgaçamento da CNE, perda da MLE e perda da ZE e ZI)	Diâmetro $\geq 250 \mu\text{m}$ (área, 0.05 mm^2)	Diâmetro $\geq 250 \mu\text{m}$ (área, 0.05 mm^2)	Aumento da visibilidade dos vasos da coróideia
Exclusão: enrolamento do EPR ou outros sinais de rotura do EPR	Exclusão: pigmento macular ou outros artefactos	Exclusão: artefactos	Diâmetro $\geq 250 \mu\text{m}$ (área $\geq 0.05 \text{ mm}^2$)

EPR – epitélio pigmentado da retina; FR – fotorreceptores; CNE – camada nuclear externa; MLE – membrana limitante externa; ZE – zona elipsoide; ZI – zona de interdigitação.

Uma classificação evolutiva da atrofia traduz, de forma mais completa, as alterações que ocorrem na DMI, relativamente ao que pode ser detetado com a FCFO. Porém, a sua relevância na avaliação do risco de perda visual necessita ainda de validação em futuros estudos longitudinais.

Bibliografia:

1. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: A clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(5):324–41.
2. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1768–79.
3. Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(5):621–5.
4. Schatz H, McDonald HR. Atrophic Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2015;96(10):1541–51.
5. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases*. St Louis, CV Mosby Co. 1997;4:52–70.
6. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BEK, Hubbard L. The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1128–34.
7. Bird A, Bressler N, Bressler S. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. Vol. 39, *Survey of ...*. 1995. p. 367–74.
8. The age-related eye disease study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: The age-related eye disease study report number 6. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(5):668–81.
9. Danis RP, Domalpally A, Chew EY, Clemons TE, Armstrong J, SanGiovanni JP, et al. Methods and reproducibility of grading optimized digital color fundus photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4548–54.
10. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 5)(5):552–77.
11. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Klein BEK. The Epidemiology of Progression of Pure Geographic Atrophy: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5).
12. Sunness JS, Bressler NM, Tian Y, Alexander J, Applegate CA. Measuring geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(8):1761–9.
13. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015;122(4):809–16.
14. Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schütt F, Völcker HE. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(5):1051–6.
15. von Rückmann a, Fitzke FW, Bird a C. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(5):407–12.

16. Schmitz-Valckenberg S, Jorzik J, Unnebrink K, Holz FG. Analysis of digital scanning laser ophthalmoscopy fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(2):73–8.
17. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HPN, Schmitz-Valckenberg S. Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3).
18. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Adrion C, Visvalingam S, Göbel AP, Mössner A, et al. Progression of age-related geographic atrophy: Role of the fellow eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6552–7.
19. Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C, et al. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(7):874–8.
20. Deckert A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik J, Bindewald A, Holz FG, Mansmann U. Automated analysis of digital fundus autofluorescence images of geographic atrophy in advanced age-related macular degeneration using confocal scanning laser ophthalmoscopy (cSLO). *BMC Ophthalmol*. 2005;5.
21. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA, et al. Comparison of Geographic Atrophy Growth Rates Using Different Imaging Modalities in the COMPLETE Study. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin*. 2015;46(4):413–22.
22. Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Alten F, Herrmann P, Stratmann NK, Göbel AP, et al. Semiautomated image processing method for identification and quantification of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7640–6.
23. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC, et al. Optical coherence tomography-defined changes preceding the development of drusen-associated atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2415–22.
24. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT. Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2017.

DMI Degenerescência Macular da Idade

19 A ATROFIA MACULAR NA DMI EXSUDATIVA É SECUNDÁRIA AO TRATAMENTO?

Cláudia Farinha, MD,^{1,2,3} Mário Guitana, MD,⁴ Rufino Silva, MD, PhD^{1,2,3}

¹Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

²Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra, Portugal

³Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

⁴Serviço de Oftalmologia, Hospital da Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal

A introdução de agentes anti-angiogénicos (anti-VEGF) foi um marco fundamental no tratamento da DMI exsudativa, e que veio melhorar significativamente o prognóstico clínico destes doentes, tornando-se o *standard of care*. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha, contudo, funções fulcrais na sobrevida e manutenção da integridade do epitélio pigmentar da retina (EPR), e o por outro lado, o VEGF derivado do EPR é fundamental na manutenção da coriocalilar. Além disso o VEGF parece estar envolvido na neuroprotecção da retina.¹ Estudos como o SEVEN-UP e o CATT *follow-up study* a 5 anos vieram mostrar que a maioria dos doentes necessita de tratamento com anti-VEGF's durante um período de tempo longo.²⁻⁴ A constante neutralização de VEGF, vital na homeostase ocular, pode ter assim efeitos imprevistos a longo prazo. Foi reportado que a atrofia do EPR e da coriocalilar pode desenvolver-se em olhos em tratamento com anti-VEGF.⁵⁻⁷ Por exemplo no estudo SEVEN-UP a atrofia macular (definida como perda de EPR, das camadas externas da retina e da coriocalilar) estava presente em 98% dos olhos de estudo 7,3 anos em média após o início do tratamento com ranibizumab, com aumento progressivo da área.² Duas hipóteses são propostas pelos autores para o desenvolvimento e progressão da atrofia: 1- a atrofia desenvolve-se como parte da historia natural da doença, sendo uma resposta patológica à presença de neovascularização, fluido, isquémia e inflamação crónicas na retina; 2- a atrofia é causada ou agravada pela presença de anti-VEGF.^{3,8,9} Em relação à ultima hipótese é preciso no entanto notar que a atrofia só se desenvolve na área da neovascularização coroideia (NVC), e não para

lá das arcadas, onde também ocorre exposição ao anti-VEGF, além disso no SEVEN-UP houve progressão da atrofia mas com um número de injeções baixo (1,6/ ano depois de concluído o estudo HORIZON).^{3,8} No entanto as conclusões são limitadas, até porque o estudo incluiu apenas 65 participantes, um número muito inferior aos que participaram nos estudos originais MARINA e ANCHOR, e o tratamento recebido pelos doentes entre o HORIZON e o SEVEN-UP foi “livre”, não sendo critério de exclusão tratamentos com bevacizumab ou terapia fotodinâmica, por exemplo.^{2,3} Outra análise feita no mesmo subgrupo de doentes, com 7,3 anos de seguimento, revelou que olhos adelfos com NVC, que não foram tratados com o esquema intensivo usado no ANCHOR e MARINA, tiveram resultados visuais piores a 7 anos e desenvolveram atrofia macular mais grave, sugerindo que nos olhos com NVC não controlada por ranibizumab intensivo o dano estrutural causado pelo processo neovascular é pior e na verdade agrava a progressão da atrofia macular.⁸

No estudo CATT a incidência de atrofia geográfica (AG) foi de 18,3% aos 2 anos de tratamento e de 41% 5 anos após o início do estudo.^{2,4,10} Além disso, no estudo CATT o risco de desenvolvimento de atrofia associou-se ao ranibizumab, comparando com bevacizumab, e ao tratamento mensal, comparando com *pro re nata* (PRN) (incidência de 12,4% vs. 8,8%). O estudo IVAN demonstrou resultados semelhantes no que toca à comparação mensal/ PRN, mas ao contrário do CATT não encontrou diferenças significativas entre os dois tipos de anti-VEGF. O estudo HARBOR também reportou que olhos que receberam ranibizumab mensal desenvolveram mais atrofia macular que olhos tratados em PRN.⁴ Para além destes fatores, o fenótipo RAP e a presença de fluído intra-retiniano foveal também aumentaram o risco de AG no CATT, enquanto que curiosamente a presença de fluído sub-retiniano não, correlacionando-se aliás com melhor resultado funcional.^{4,9-11} Para melhor esclarecer esta relação com o fluído intra- e sub-retiniano e com a intensidade de retratamento com ranibizumab, está a decorrer atualmente um estudo prospetivo, o FLUID study, que tem como objetivo secundário a avaliação do desenvolvimento de atrofia macular aos 12 e 24 meses.¹²

Uma sub-análise do CATT realizada posteriormente e relativa ao crescimento das áreas de atrofia demonstrou que a progressão da área de atrofia foi também superior

no grupo tratado com ranibizumab, em relação ao tratado com bevacizumab. Os autores postularam que o ranibizumab pode ter um efeito mais pronunciado sobre o desenvolvimento de atrofia devido a fatores como o tipo de interação que estabelece com o EPR e a coriocapilar, por exemplo por ser uma molécula mais pequena, ou então por ter efeito superior na resolução do fluído e isto predispor à atrofia. Estas diferenças entre regimes mensal/ PRN ou entre anti-VEGF's, deixaram contudo de ser significativas aos 5 anos de avaliação destes doentes, apesar de se manterem as tendências registadas a 2 anos.^{4,13}

A análise feita para o desenvolvimento de atrofia macular no âmbito do estudo TREX-AMD, que comparou o tratamento com ranibizumab mensal com *treat-and-extend* na DMI exsudativa, não detetou diferenças significativas a 18 meses nas taxas de desenvolvimento e progressão de atrofia macular, embora tenha sido evidente uma tendência de maior atrofia no grupo *treat-and-extend*. Também não houve diferença para o grupo controlo, composto por olhos com DMI seca. A taxa de crescimento da atrofia não se correlacionou com o número de injeções nos olhos tratados. No entanto a análise estatística foi feita com um poder de amostra inferior ao desejável, e portanto, pequenas diferenças podem não ter sido detetadas.¹⁴

Um grupo japonês explorou, por sua vez, o desenvolvimento de atrofia macular numa população asiática tratada com ranibizumab em esquema de *loading* dose seguida de PRN, e verificou que 3,8% desenvolveram atrofia aos 12 meses. Neste estudo um menor número de injeções foi preditivo de não desenvolver atrofia durante o follow-up. Por outro lado, doentes que atingiram mácula seca após *loading* dose desenvolveram mais atrofia. Uma explicação possível é que não é o número total de injeções que causa dano ao EPR, mas o facto de se tratar na ausência de fluído. A forma polipoide da doença também se associou a menor risco de atrofia e a uma progressão mais lenta da mesma.¹

Outro grupo explorou prospectivamente o desenvolvimento de atrofia macular com OCT sensível à polarização (polarization-sensitive OCT, PS-OCT), metodologia que permite identificar o EPR, ou a sua ausência, com maior precisão que o OCT convencional, e assim avaliar com maior exatidão quanto ao desenvolvimento de atrofia. Avaliaram 31

olhos tratados mensalmente com ranibizumab por 12 meses, a que seguiu tratamento em regime PRN dos 12 aos 24 meses. Este grupo reportou aos 24 meses o desenvolvimento de atrofia macular em cerca de 61% dos olhos, identificando uma relação linear entre o aumento da atrofia geográfica e o tempo de seguimento. Concluem que embora não possam distinguir entre o efeito da história natural vs. o efeito do anti-VEGF, o aparecimento da atrofia foi superior quando os doentes foram tratados mensalmente nos primeiros 12 meses.¹⁵ Por outro lado, pode ser argumentado, que a atividade da membrana e exsudação mais intensa na fase inicial de tratamento pode contribuir por si só para o maior desenvolvimento da atrofia, e que numa fase de “manutenção” em que a NVC estará mais controlada, os danos infligidos sobre os fotorreceptores e EPR serão menores, e como tal, também o risco de desenvolver ou aumentar a atrofia.

Por fim, o estudo Rival (NCT02130024) tem como objetivo principal comparar a progressão da atrofia geográfica aos 24 meses, em doentes tratados em *treat-and-extend* com ranibizumab ou com aflibercept, e quantifica-la de forma multimodal por um centro de leitura. Os resultados preliminares publicados aos 12 meses reportam apenas a progressão da AV (ganho de 7,1 letras para o ranibizumab e de 4,9 letras para o aflibercept), não havendo ainda informação sobre a progressão da atrofia geográfica.

Como podemos ver, não existe ainda uma resposta concreta à questão formulada, com alguns estudos a sugerirem uma associação enquanto outros não encontram evidência deste efeito. Além disso, a comparação dos resultados do desenvolvimento de atrofia macular e a sua relação com o tratamento intra-vítreo nestes diferentes estudos exige alguma precaução: são diferentes as definições de atrofia macular existentes e usadas, por exemplo em termos de dano estrutural e de área mínima para classificação, e por outro lado são usadas diferentes modalidades imagiológicas para avaliar a atrofia.^{3,10} Assim sendo comparações diretas não são possíveis e os resultados devem ser encarados com precaução. Não se deve perder a noção do facto essencial que é a possibilidade de melhoria significativa da acuidade visual nestes doentes, que até à era dos anti-angiogénicos não existia. Cada caso deve ser avaliado isoladamente, pesando o risco real associado ao sub-tratamento do doente com o de potencialmente promover o desenvolvimento de atrofia macular a longo prazo.

Bibliografia:

1. Kuroda Y, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Oishi A, et al. Retinal Pigment Epithelial Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration after Ranibizumab Treatment. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:94–103e1.
2. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292–9.
3. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SVR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: The SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):915–24.
4. Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL, Fine SL. 5-Year Outcomes with Anti-VEGF Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD): The Comparison of AMD Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751–61.
5. Enslow R, Bhuvanagiri S, Vegunta S, Cutler B, Neff M, Stagg B. Association of Anti-VEGF Injections with Progression of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Eye Dis*. 2016; 8:31-2.
6. Young M, Chui L, Fallah N, Or C, Merkur A, Kirker A, et al. Exacerbation of choroidal and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(7):1308–15.
7. Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye*. 2017;31(1):1–9.
8. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1269–77.
9. Danis RP, Lavine JA, Domalpally A. Geographic atrophy in patients with advanced dry age-related macular degeneration: Current challenges and future prospects. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2159–74.
10. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Maguire MG, Toth CA, Jaffe GJ, et al. Risk of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials. *Ophthalmology*. 2014;121(1):150–61.
11. Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016;123(4):865–75.

12. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration - A phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: The FLUID study. *BMC Ophthalmol.* 2016;16(1):1–9.
13. Grunwald JE, Pistilli M, Ying G-S, Maguire MG, Daniel E, Martin DF. Growth of Geographic Atrophy in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology.* 2016;122(4):809–16.
14. Abdelfattah NS, Al-Sheikh M, Pitetta S, Mousa A, Sadda SVR, Wykoff CC, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Monthly versus Treat-and-Extend Ranibizumab: Findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology.* 2017;124(2):215–23.
15. Schütze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hitztenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(6):1100–14.e1.

20 ATROFIA GEOGRÁFICA: DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Miguel Lume, Maria João Furtado

Assistente hospitalar no Centro Hospitalar do Porto

As expressões “áreas geográficas de atrofia” e “atrofia geográfica do epitélio pigmentado da retina” no contexto da Degenerescência Macular da Idade (DMI) foram primeiramente utilizadas por Gass¹. O termo Atrofia Geográfica (AG) é, no entanto, vago, e há algum debate quanto à legitimidade da sua utilização no contexto de outras patologias retinianas que não a DMI, ou mesmo, no âmbito da forma neovascular da DMI.²

Independentemente da semântica da expressão AG, dever-se-á sempre considerar, perante uma área extensa de atrofia da mácula, a possibilidade de outros diagnósticos que não a DMI (Tabela 1).

Tabela 1: Patologias retinianas a considerar no diagnóstico diferencial de Atrofia Geográfica secundária a DMI

Atrofia Girata	LORD Late Onset Retinal Degeneration
Coriorretinopatia Central Serosa	Maculopatia Olho boi
Coroideremia	Maculopatia na Distrofia Miotónica
Distrofia de Cones	Malattia Leventinese
Distrofia Coroideia Central Areolar	Retinopatia Cristalina de Bietti
Doença de Stargardt	S. MIDD
Estrias Angioides	S. MELAS
Glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II	Telangiectasias Maculares Idiopáticas tipo 2

DMI Degenerescência Macular da Idade

Dado o amplo espectro fenotípico da DMI e a possível presença de atrofia retiniana extensa, não secundária à DMI, é fundamental estabelecer o diagnóstico diferencial da atrofia retiniana, revelando-se essenciais para este efeito uma anamnese e exame objetivo detalhados e o recurso a um número alargado de técnicas complementares de diagnóstico.

Assim, a história clínica revela-se importante no despiste de síndromes multissistémicas associados a atrofia retiniana, na determinação da idade de início das queixas visuais e na caracterização dos sintomas, em particular a acuidade visual, a presença ou ausência de metamorfopsias e a capacidade de adaptação a condições escotópicas. Através da anamnese, pode identificar-se o padrão de hereditariedade de uma distrofia macular, embora a penetrância incompleta ou a expressão fenotípica variável possam complicar essa relação.

A fundoscopia permite identificar lesões que poderão contribuir para a correta contextualização da atrofia: drusas (DMI), *flecks* (D. Stargardt), depósitos drusenóides (distrofias maculares) ou estrias angióides. Como ex^o, na Malattia Leventinese, os depósitos drusenóides têm uma distribuição característica, de domínio justapapilar. Pelo contrário, na D. Fundo de Sorsby, os depósitos drusenóides encontram-se dispersos por todo o polo posterior.³

O OCT permite, não só a delimitação rigorosa da área de AG, como também, a distinção entre drusas (características da DMI), outros depósitos de material diverso e espessamentos do EPR, presentes em distrofias maculares e outras patologias retinianas. A Autofluorescência além de identificar com precisão a área de atrofia, permite igualmente caracterizar os bordos da mesma e eventuais lesões ou depósitos adjacentes. O papel do OCT-A na avaliação e diagnóstico diferencial da AG ainda está não está plenamente estabelecido.⁴ A angiografia fluoresceínica (AGF) permite a correta delineação da área de AG e a obtenção de padrões sugestivos das diferentes patologias retinianas.⁵ A angiografia com verde de indocianina (AGVI) também é útil, ainda que em casos mais pontuais. O estudo eletrofisiológico e os testes genéticos também podem ser solicitados, em particular na suspeita de distrofias maculares, ainda que o seu valor para

o diagnóstico diferencial seja limitado. Os testes genéticos são úteis como instrumento complementar, nomeadamente para confirmação de um diagnóstico clinicamente suspeito. De facto, a confirmação diagnóstica com recurso à genética permite evitar tratamentos desnecessários, esclarecer o médico e o doente quanto ao prognóstico funcional da doença e, por último, obter aconselhamento genético em relação ao planeamento familiar e ao risco de transmissão da doença para a geração seguinte.

A integração destes exames ajuda na contextualização da atrofia, por exº:

- As Telangiectasias Maculares Idiopáticas (TMI) tipo 2 são uma retinopatia progressiva que, nos estadios avançados, pode apresentar áreas de atrofia potencialmente difíceis de diferenciar da AG da DMI. No entanto, nas TMI há um envolvimento predominante da área macular temporal à fóvea, não se observam drusas e encontra-se um padrão característico na AGF (capilares telangiectásicos com hiperfluorescência tardia), na autofluorescência (lesões hipoauflorescentes) e no OCT (pseudocistos atroficos, *ILM draping*).
- A Coriorretinopatia Central Serosa, na sua forma crónica, apresenta-se com múltiplas áreas de atrofia que podem mimetizar a AG da DMI. A história de múltiplos descolamentos neurosensoriais da retina, a presença de paquicóróide, a ausência de drusas e os trajetos de atrofia com padrão gravitacional são importantes para o diagnóstico diferencial.
- Em relação às distrofias maculares, de realçar a Doença de Stargardt® de início tardio, na qual a ausência de drusas, a presença de *flecks*, o silêncio coroídeo na AGF e o sinal da atrofia escura na AGVI⁷ ajudam a fazer o diagnóstico diferencial com a AG secundária a DMI. Outras distrofias, como as padronizadas, são caracterizadas por padrões fundoscópicos e angiográficos típicos, distintos da DMI. A Distrofia Coroídea Central Areolar é uma doença autossómica dominante caracterizada por atrofia coriorretiniana extensa, confinada à região macular, que, embora raramente, pode manifestar-se tardiamente.⁸

DMI Degenerescência Macular da Idade

Em conclusão, existem patologias que podem simular a DMI e que devem ser consideradas aquando da abordagem de um doente com AG. A idade, a ausência de história familiar positiva e a correlação dos achados fundoscópicos, tomográficos, angiográficos e da autofluorescência permitem estabelecer o diagnóstico correto na grande maioria dos casos.

Bibliografia:

1. Schmitz-Valckenberg, S et al. (2017). The Journey of "Geographic Atrophy" through Past, Present, and Future. *Ophthalmologica*; 237: 11-20
2. Holz, FG et al. (2014). Geographic Atrophy Clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 121(5):1079-1091
3. Sivaprasad, S. (2008). Clinical course and treatment outcomes of Sorsby fundus dystrophy. *Am J Ophthalmol*, 146(2):228-234
4. Kashani, A. (2017). Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*, Sep;60:66-100
5. Saksens NT et al. (2014) Macular dystrophies mimicking age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*;39:23-57
6. Haaften, W.-v. (2012). Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease . *Ophthalmology*, 119;1199-1210
7. Giani, A et al. (2012). The Dark Atrophy with Indocyanine Green Angiography in Stargardt Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 53(7):3999-4004
8. Boon, C et al. (2009). Central areolar choroidal dystrophy. *Ophthalmology*, 116:771-782

21 OS NOVOS TRATAMENTOS DA DMI TARDIA COM ATROFIA GEOGRÁFICA. PERSPETIVAS FUTURAS.

Sara Vaz-Pereira,¹ Joaquim Prates Canelas²

¹Assistente de Oftalmologia e Membro do Departamento de Retina Médica do Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria, Lisboa; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Membro do Grupo de Estudos da Retina, Portugal

²Assistente Graduado de Oftalmologia e Coordenador do Departamento de Retina Médica do Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria, Lisboa; Assistente Livre da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Membro do Grupo de Estudos da Retina, Portugal

A DMI tardia com atrofia geográfica (AG) é uma importante causa de disfunção visual nos idosos, podendo afetar até 22% dos indivíduos de 90 anos.^{1,2} Embora não exista uma terapêutica aprovada, é habitualmente recomendado um estilo de vida saudável e suplementação vitamínica, nomeadamente com a formulação AREDS.²⁻⁴

Os recentes avanços imagiológicos e a compreensão dos mecanismos da doença, permitiram identificar alguns alvos terapêuticos.^{3,5,6} Os fármacos em estudo podem ser agrupados em vários grupos terapêuticos, consoante o mecanismo de ação, nomeadamente fármacos: 1) imunomoduladores (inibidores do complemento e anti-inflamatórios), 2) neuroprotetores, 3) moduladores do ciclo visual, 4) anti-oxidantes e 5) vasodilatadores.²⁻⁵ Estes agentes têm como objetivos prevenir e desacelerar a progressão da AG e serão abordados mais detalhadamente de seguida.⁵ As terapias com células estaminais e génicas, com o objetivo de substituir, reparar ou regenerar o EPR e fotorreceptores^{2,3} serão abordadas noutro capítulo.

1. Agentes imunomoduladores

Inibidores do Complemento:

O reconhecimento do papel da ativação do complemento na DMI levou ao desenvolvimento de vários fármacos que pretendem inibir a cascata do complemento e, desse modo, a progressão da AG.

- a. **Eculizumab (Soliris; Alexion Pharmaceuticals)** – anticorpo monoclonal humanizado contra o fator 5 do complemento. Avaliado no estudo de fase 2 COMPLETE (NCT00935883) com administração endovenosa, não se tendo demonstrado benéfico na redução da taxa de crescimento da AG.^{3,6,7}
- b. **Lampalizumab (FCFD4514S/ anti-fator D; Genentech Inc e F. Hoffmann-La Roche AG)** – fragmento (Fab) de um anticorpo monoclonal humanizado contra o fator D do complemento que inibe a ativação da via alternativa do complemento. O estudo de fase 2 MAHALO (NCT01229215) demonstrou que a administração mensal de lampalizumab 10 mg intravítreo durante 18 meses resultou numa redução de 20% da progressão da lesão comparado com *sham* e esse efeito aumentou para 44% no subgrupo com o biomarcador de risco CFI (fator complemento I).^{3,6,8} Os resultados motivaram a realização da fase 3 nos estudos Chroma (NCT02247479) e Spectri (NCT02247531), bem como da fase de extensão Omaspect (NCT02745119), tornando o programa do lampalizumab o mais avançado no estudo da AG.^{3,6} No terceiro e quarto trimestres de 2017 foram conhecidos os resultados preliminares dos estudos de fase 3 com falência do objetivo primário. O lampalizumab não demonstrou redução do crescimento da AG, não havendo benefício do tratamento, incluindo no subgrupo CFI +, pelo que todo o programa foi suspenso.^{3,8,9}
- c. **APL-2 (AL-78898A; POT-4, Apellis Pharmaceuticals)** – inibidor de C3 e C3b do complemento, inibindo todas as 3 vias de ativação do complemento. O estudo de fase 2 (NCT 02503332) demonstrou que a sua administração intravítrea mensal durante 12 meses foi eficaz na redução do crescimento da AG em 29% dos casos quando comparado com *sham*, independentemente das

características genéticas.¹⁰ Os resultados encorajadores vão ser avaliados na fase 3, programada para 2018.

d. Zimura (ARC1905, Ophthotech Corp) – aptâmero anti-C5, sob avaliação em estudos de fase 2/3 para determinar o efeito da sua administração intravítrea (NCT02686658).³

Anti-inflamatórios:

A inflamação crónica contribui para o desenvolvimento da AG, pelo que foram estudados fármacos com propriedades anti-inflamatórias como o acetato de fluocinolona e o sirolimus.

a. Acetato de fluocinolona (Iluvien®, Alimera Sciences) intravítreo – avaliado num estudo de fase 2 para determinar o efeito na taxa de crescimento da AG (NCT00695318). Os resultados não foram fiáveis pelo pequeno tamanho da amostra.^{3,6}

b. Sirolimus (Rapamicina, MacuSight/ Santen) agente imunossupressor que inibe mTOR. Foi avaliado por via subconjuntival (NCT00766649) e via intravítrea (NCT01445548), sem efeitos benéficos.³

2. Agentes neuroprotetores

Os fármacos neuroprotetores preservam a função macular prevenindo a apoptose das células do EPR e dos fotorreceptores. Estão em estudo vários fármacos, mas até agora nenhum mostrou ter uma eficácia significativa.

a. Fator Neurotrófico Ciliar (CNFT, Neurotech Pharmaceuticals) – citocina IL-6, avaliada num dispositivo de libertação prolongada (NT-501). O seu efeito foi avaliado num estudo de fase 2 (NCT00447954), demonstrando-se estabilização da acuidade visual dependente do aumento da espessura retiniana no OCT

estrutural e da dosagem do medicamento com uma perda <15 letras na escala ETDRS, nos doentes com alta dosagem (96.3%) versus baixa dosagem (83.3%) e *sham* (75%).^{2,3,5,11,12}

b. Tandomiprona (AL-8309B) – agonista seletivo da serotonina 1A, avaliado no estudo GATE (NCT00890097) por via tópica, não se verificando efeito benéfico comparado com *sham*.^{3,13}

c. Brimonidina (Allergan) – agonista dos recetores α -2 adrenérgicos, em avaliação no estudo de fase 2 BEACON (NCT02087085) como dispositivo intravítreo de libertação prolongada.^{2,3,5,6,8,14}

d. Antibióticos derivados das tetraciclina (minociclina e doxiciclina) – Vários ensaios clínicos estão a decorrer para avaliar o efeito destes 2 antibióticos tomados *per os* na redução da taxa de crescimento das lesões da AG (NCT02564978, NCT01782989).³

3. Inibidores / Moduladores do ciclo visual

Os moduladores do ciclo visual reduzem a acumulação de lipofuscina e fluoróforos tóxicos na retina atuando no ciclo visual.^{3,5}

a. Fenretinide (RT-101, Sirion Therapeutics) – derivado sintético oral da vitamina A, que atua reduzindo os níveis de retinol no plasma e indiretamente no olho interferindo no ciclo visual, reduzindo a acumulação de A2E. Avaliado em fase 2 (NCT00429936), sem efeito benéfico.^{3,6,15}

b. Emixustat (ACU-4429, Acucela Inc.) – modulador da isomerase RPE65 do ciclo visual que inibe a conversão do all-trans-retinal em 11-cis-retinal no EPR, com diminuição da acumulação de lipofuscina.^{5,6} Estudado sob a forma oral em fase 2/3 (NCT01802866) não obteve resultados positivos.^{5,16}

c. ALK-001 (Alkeus Pharmaceuticals) – forma modificada da vitamina A de forma oral, avaliada em fase 1, sem resultados publicados.⁴

4. Anti-oxidantes

Estes fármacos têm como objetivo reduzir o stress oxidativo.

a. OT-551 (Othera Pharmaceuticals) – avaliado por via tópica num ensaio de fase 2 durante 2 anos, não demonstrou efeito benéfico.^{3,6,17}

b. Anticorpos anti-amiloide – O β -amiloide, componente dos *drusen* é um potencial ativador do complemento. A sua inibição pela utilização de anticorpos anti-amiloide (RN6G – Pfizer, GSK933776 – Glaxo-SmithKline, acetato de glatiramer – Copaxone) foi estudada em 3 ensaios clínicos, não havendo resultados disponíveis.²⁻⁵

5. Agentes vasodilatadores

Os doentes idosos apresentam diminuição da espessura coroideia, sendo um objetivo destas terapêuticas restaurar o alto fluxo da circulação coroideia, de modo a atrasar a progressão da AG.^{2,18}

a. Alprostadilo (UCB Pharma) – avaliado em ensaio clínico de fase 3 (NCT00619229) provou ser superior ao *sham* em doentes com AG.^{2,5,19}

b. Moxaverina – inibidor não seletivo da fosfodiesterase, administrado de forma oral, com resultados contraditórios.⁵

c. Sildenafil (Viagra, Pfizer) – vasodilatador, estudado sem eficácia na melhoria do fluxo da circulação coroideia na fóvea de doentes com AG.⁵

d. MC-1101 (MacuCLEAR) – anti-hipertensor tópico com capacidades anti-inflamatórias e antioxidantes. Avaliado através de uma micro-bomba que proporciona um *spray* uniforme na superfície ocular. Atualmente em estudo fase 2/3 (NCT02127463) na DMI não exsudativa ligeira-moderada, sem resultados publicados.⁴⁻⁶

Em conclusão, apesar da existência de vários fármacos e linhas investigacionais, presentemente ainda não existem terapêuticas comprovadas que reduzam a progressão da AG. Os fármacos com ação na via do complemento e agentes neuroprotetores têm demonstrado resultados promissores, aguardando-se os resultados dos ensaios clínicos mais recentes.

Bibliografia:

1. Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, la Cour M. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2005;112(5):787-98.
2. Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(1):69-77.
3. Kandasamy R, Wickremasinghe S, Guymer R. New Treatment Modalities for Geographic Atrophy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(6):508-13.
4. Buschini E, Fea AM, Lavia CA, Nassisi M, Pignata G, Zola M, et al. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:563-74.
5. Bandello F, Sacconi R, Querques L, Corbelli E, Cicinelli MV, Querques G. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Res*. 2017;6:245.
6. Li H, Chintalapudi SR, Jablonski MM. Current drug and molecular therapies for the treatment of atrophic age-related macular degeneration: phase I to phase III clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(10):1103-14.

7. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*. 2014;121(3):693-701.
8. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*. 2017;9(395).
9. Heier JS. Lampalizumab phase 3 trial for geographic atrophy secondary to AMD: the Spectri topline results. Presented at: AAO Subspecialty Days; New Orleans; Nov. 10-11, 2017.
10. Helio.com. Apellis' geographic atrophy treatment meets phase 2 endpoint. 2017 [cited 2018 Feb 21]. Available from: <https://www.healio.com/ophthalmology/retina-vitreous/news/online/%7Bb24b7e1c-61fb-4b8b-baaa-13590a87dcec%7D/apellis-geographic-atrophy-treatment-meets-phase-2-endpoint>.
11. Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albini TA, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(15):6241-5.
12. Kauper K, McGovern C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P, et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7484-91.
13. Jaffe GJ, Schmitz-Valckenberg S, Boyer D, Heier J, Wolf-Schnurrbusch U, Staurenghi G, et al. Randomized Trial to Evaluate Tandosiprone in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: The GATE Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1226-34.
14. Freeman WR. Intravitreal brimonidine drug delivery system (brimonidine DDS) in patients with geographic atrophy: A phase 2 study. Presented at: American Academy of Ophthalmology annual meeting; Chicago, October 14-18, 2016.
15. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(3):498-507.
16. Acucela Inc. Acucela Announces Top-Line Results from Phase 2b/3 Clinical Trial of Emixustat 2016 [cited 2018 Feb 21]. Available from: http://www.kubotaholdings.co.jp/en/ir/docs/20160525_Topline.pdf.
17. Wong WT, Kam W, Cunningham D, Harrington M, Hammel K, Meyerle CB, et al. Treatment of geographic atrophy by the topical administration of OT-551: results of a phase II clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6131-9.

18. Grunwald JE, Metelitsina TI, Dupont JC, Ying GS, Maguire MG. Reduced foveolar choroidal blood flow in eyes with increasing AMD severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):1033-8.
19. Augustin AJ, Diehm C, Grieger F, Bentz J. Alprostadil infusion in patients with dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical trial. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(7):803-12.

22 É SEGURO FAZER CIRURGIA DE CATARATA QUANDO HÁ ATROFIA GEOGRÁFICA?

Miguel Raimundo,¹ Mário Neves^{1,2}

¹Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

²Idealmed – Unidade Hospitalar de Coimbra

A frequente coexistência de degenerescência macular da idade (DMI) em doentes submetidos a cirurgia de catarata colocou a questão se existiria uma associação entre a cirurgia e a incidência/progressão de DMI. Dois mecanismos, apenas teóricos, foram propostos para esta associação.¹ O primeiro diz respeito à toxicidade pela luz azul/ultravioleta - estes comprimentos de onda são maioritariamente absorvidos pelo cristalino normal, mas com menor eficácia pelos primeiros modelos de lentes intra-oculares.² Os modelos mais recentes de lentes intraoculares já incluem filtros adequados, ainda que não exista evidência que sejam eficazes na prevenção da DMI.³ O segundo mecanismo diz respeito à ativação de vias inflamatórias, nomeadamente da via alternativa do complemento, fortemente implicada da DMI, através da cirurgia de catarata - uma teoria que provavelmente faria mais sentido nos dias da cirurgia extracapsular, mas menos na era da facoemulsificação moderna.⁴

Contudo, a literatura é controversa no que diz respeito à associação clínica entre cirurgia de catarata e a incidência ou progressão da DMI. Num dos primeiros grandes estudos de base populacional, o *Beaver Dam Eye Study* (BDES), doentes submetidos a cirurgia de catarata apresentavam um risco aumentado de incidência ou progressão para formas avançadas de DMI (neovascular ou atrofia geográfica) após cinco anos de seguimento,⁵ com resultados idênticos aos dez anos de seguimento⁶ (OR, *odds ratio*, de 2.8 e 2.7 respetivamente). De forma semelhante, no *Blue Mountains Eye Study*, após dez anos de seguimento, doentes submetidos a cirurgia de catarata na baseline apresentavam um risco aumentado de formas avançadas de DMI⁷ (7.6% em doentes pseudofáquicos/afáquicos vs 2.1% em doentes fáquicos). Por fim, na coorte

DMI Degenerescência Macular da Idade

prospetiva do *Rotterdam Eye Study*, identificou-se uma associação significativa entre a cirurgia de catarata e o desenvolvimento de atrofia geográfica (mas não de DMI precoce ou DMI neovascular).⁸

Paralelamente, existe abundante evidência a partir de estudos mais recentes no sentido oposto. Por exemplo, nos 4577 doentes incluídos no *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS), a realização de cirurgia de catarata não esteve associada a aumento do risco de progressão para formas avançadas de DMI.⁹ De forma similar, no AREDS2, foi documentado inclusive uma melhoria significativa da acuidade visual em doentes com DMI pré-existente.¹⁰ Um outro estudo retrospectivo por *Buch et al*, com catorze anos de seguimento e 359 doentes incluídos, não documentou qualquer risco acrescido de progressão.¹¹ Num estudo prospetivo de olhos emparelhados com 525 doentes, em que um dos olhos foi submetido a cirurgia, não foi evidente risco acrescido de DMI após três anos de seguimento nos olhos operados.¹² Por fim, uma miríade de outros estudos de menores dimensões, incluindo desenhos retrospectivos,^{13–15} prospetivos^{16–18} e ensaios clínicos randomizados,^{19,20} obtiveram resultados idênticos, não só no que diz respeito a ausência de associação, como também na melhoria significativa da acuidade visual e de métricas de qualidade de vida associadas à visão.

Numa tentativa de consolidar a vasta e controversa evidência científica existente, foram recentemente realizadas três revisões sistemáticas com metanálise,^{21–23} uma delas pela *Cochrane*.²¹ Os três estudos concluíram que não existe evidência na forma de ensaios clínicos prospetivos randomizados em número suficiente (apenas dois^{19,20}) ou de forma assertiva através de estudos observacionais que permita concluir pela presença ou ausência de risco. Não obstante, a evidência mais recente não sugere incremento de risco de progressão ou incidência de DMI associado à cirurgia de catarata. A disparidade de resultados entre alguns estudos observacionais poder-se-á dever, entre outras causas, a um viés de deteção em que a presença de catarata dificulta o diagnóstico pré-operatório de DMI, quer clínico quer por retinografia, levando a falsos positivos de incidência e progressão na avaliação pós-operatória. No caso de estudos populacionais mais antigos, a inclusão de doentes submetidos

a cirurgia de catarata extracapsular torna difícil as comparações diretas com estudos mais recentes na era da cirurgia de catarata por facoemulsificação, com um perfil de risco muito mais favorável em termos inflamatórios.

Por outro lado, a evidência mais recente mostra de forma inequívoca que a cirurgia de catarata nas formas avançadas de DMI tem um impacto positivo na qualidade de vida dos doentes.^{24–26} Neste sentido, questionários validados como o NEI-VFQ-25 são instrumentos melhores para avaliar qualidade de vida relacionada com a visão do que a acuidade visual isoladamente, que é uma medida fortemente enviesada para a função foveal e que despreza assim o benefício extrafoveal associado à cirurgia de catarata. Com efeito um estudo retrospectivo por *Stock et al*, incluindo 49²⁴ olhos com DMI submetidos a cirurgia de catarata que realizaram o NEI-VFQ-25 no pré e pós-operatório mostram ganhos evidentes de qualidade de vida²⁴, e estudos recentes de análise de custo por *Ma et al*, mostram que a cirurgia de catarata é claramente custo-efectiva, atendendo aos ganhos em qualidade de vida, nas formas avançadas da doença.^{25,26}

Em conclusão, estudos recentes suportam que em doentes com catarata visualmente significativa e DMI, a cirurgia de catarata é segura, está associada a melhoria da acuidade visual e da qualidade de vida e não parece estar associada a progressão ou incidência de formas avançadas de DMI. Contudo, em relação a este último ponto, são necessários mais estudos randomizados de alta qualidade para tirar conclusões definitivas.

Bibliografia:

1. Ehmann, D. S. & Ho, A. C. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 28, 58–62 (2017).
2. Algere, P. V., Marshall, J. & Seregard, S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol.* (2006).

3. Yang, H. & Afshari, N. A. The yellow intraocular lens and the natural ageing lens. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 25, 40–43 (2014).
4. Anderson, D. H. et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog. Retin. Eye Res.* 29, 95–112 (2010).
5. Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C. & Cruickshanks, K. J. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol.* 116, 506–513 (1998).
6. Klein, R., Klein, B. E. K., Wong, T. Y., Tomany, S. C. & Cruickshanks, K. J. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch. Ophthalmol.* 120, 1551–1558 (2002).
7. Cugati, S. et al. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 113, 2020–2025 (2006).
8. Ho, L. et al. Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 4795–4800 (2008).
9. Chew, E. Y. et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 116, 297–303 (2009).
10. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group et al. Visual acuity after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report number 5. *Ophthalmology* 121, 1229–1236 (2014).
11. Buch, H. et al. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 83, 409–418 (2005).
12. Wang, J. J. et al. Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons. *Ophthalmology* 119, 2298–2303 (2012).
13. Demirel, S., Bilici, S., Özmert, E. & Batiolu, F. The impact of cataract surgery on progression of disease and visual prognosis in patients with early stage age-related macular degeneration. *Journal of Retina-Vitreous* 23, 026–030 (2015).
14. Jonas, J. B. et al. Intravitreal bevacizumab combined with cataract surgery for treatment of exudative macular degeneration. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 23, 599–600 (2007).
15. Saraf, S. S., Ryu, C. L. & Ober, M. D. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 160, 487–492.e1 (2015).
16. Armbrrecht, A. M. et al. Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. *Br. J. Ophthalmol.* 84, 1343–1348 (2000).

17. Armbrrecht, A. M., Findlay, C., Aspinall, P. A., Hill, A. R. & Dhillon, B. Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: one-year outcomes. *J. Cataract Refract. Surg.* 29, 686–693 (2003).
18. Dong, L. M. et al. Progression of age-related macular degeneration after cataract surgery. *Arch. Ophthalmol.* 127, 1412–1419 (2009).
19. Hooper, C. Y. et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 37, 570–576 (2009).
20. Lamoureux, E. L. et al. Impact of cataract surgery on quality of life in patients with early age-related macular degeneration. *Optom. Vis. Sci.* 84, 683–688 (2007).
21. Casparis, H., Lindsley, K., Kuo, I. C., Sikder, S. & Bressler, N. M. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD006757 (2017).
22. Qian, C. X. & Young, L. H. The impact of cataract surgery on AMD development and progression. *Semin. Ophthalmol.* 29, 301–311 (2014).
23. Kessel, L. et al. Cataract surgery and age-related macular degeneration. An evidence-based update. *Acta Ophthalmol.* 93, 593–600 (2015).
24. Stock, M. V. et al. Functional Visual Improvement After Cataract Surgery in Eyes With Age-Related Macular Degeneration: Results of the Ophthalmic Surgical Outcomes Data Project. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56, 2536–2540 (2015).
25. Ma, Y. et al. Cost-Utility Analyses of Cataract Surgery in Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Optom. Vis. Sci.* 93, 165–172 (2016).
26. Ma, Y. et al. Cataract surgery in patients with bilateral advanced age-related macular degeneration: Measurement of visual acuity and quality of life. *J. Cataract Refract. Surg.* 41, 1248–1255 (2015).



DMI Degenerescência Macular da Idade

23 HÁ PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO DA DMI ATRÓFICA?

Angelina Meireles,¹ Bernardete Pessoa²

¹Assistente Hospitalar Graduada Sênior no Hospital de Santo António – Centro Hospitalar e Universitário do Porto – Chefe da Secção de Retina Cirúrgica e Traumatologia Ocular

²Assistente Hospitalar Graduada no Hospital de Santo António – Centro Hospitalar e Universitário do Porto – Secção de Retina Cirúrgica/Diabetes Ocular

Apesar da DMI atrófica representar cerca de 80% das degenerescências maculares, os pacientes com doença avançada continuam a perder visão dado que ainda não se encontra disponível na prática clínica nenhum tipo de tratamento capaz de reativar a função do EPR. Consequentemente, estratégias de substituição do EPR lesado (que se crê ser o local do evento inicial da doença) têm sido apontadas como potenciais alternativas para o restabelecimento da visão perdida, desde que aplicadas antes que a lesão irreversível da retina externa esteja presente.

Estudos Piloto de Transplante Celular na Atrofia Geográfica

A cirurgia de translocação macular e de transplante do EPR forneceu forte evidência de que um EPR saudável é capaz de prolongar a sobrevivência dos fotoreceptores e manter a função visual em olhos com DMI neovascular.¹⁻⁴

Dada a incapacidade de autorenovação do EPR vários autores iniciaram técnicas de transplante ou translocação de EPR autólogo, em associação ou não com a coroide, no espaço subretiniano.

Em 2000 e 2003, Majji et al e Phillips et al, respetivamente, executaram autotransplantes de células de EPR em suspensão, colhidas na retina periférica de ratos, tendo verificado uma significativa redução na degenerescência dos fotoreceptores e atrofia coriocalilar,

DMI Degenerescência Macular da Idade

quando associadas à perda do EPR.^{5,6} Técnicas semelhantes foram praticadas em doentes com DMI atrófica. Embora tenha sido reportado o desaparecimento de drusas e ausência de sinais de rejeição, em nenhum caso foi constatado ganho visual sustentado nem prevenida a atrofia coriorretiniana.^{7,8}

Embora Peyman et al tenha sido o primeiro autor a sugerir a translocação de uma porção periférica de EPR com a respetiva coróide para a área macular lesada, van Meurs e Van Den Bissen foram os primeiros a demonstrar a viabilidade clínica de tal transplante.^{4,9} Mais tarde, Joussen et al em 2007 (12 olhos) e Caramoy et al em 2010 (10 olhos) apresentaram os primeiros resultados de algum ganho visual para longe ou mesmo recuperação da capacidade de leitura assim como a revascularização (10 dos 12 e 9 dos 10 olhos, respetivamente) do tecido transplantado em olhos com atrofia geográfica. No entanto, o benefício que em alguns casos perdurou pelo menos 3 anos, foi limitado pela alta taxa de complicações, nomeadamente proliferação vitreorretiniana e descolamento de retina.^{10,11}

A questão mais relevante relativamente a estas técnicas é qual a viabilidade e estabilidade a longo prazo do tecido transplantado, uma vez que ao partilhar idênticos riscos genéticos do EPR original macular é expectável que também possa ocorrer atrofia e apoptose da coriocapilar na área transplantada.² Esta questão associada à escassez de fontes de tecido levou à pesquisa de fontes alternativas de células do EPR-fotoreceptores como terapia de substituição. O aparecimento de EPR derivado de *stem cells* abriu uma nova perspetiva no tratamento da DMI.¹²

Stem cells

A descoberta de que as *stem cells* pluripotentes humanas tinham a capacidade de se diferenciar em EPR funcional e células progenitoras retinianas abriu caminho a múltiplas linhas de investigação, baseadas fundamentalmente nos seus efeitos tróficos inespecíficos, como também gerou uma fonte virtualmente ilimitada de fornecimento de células com vista a terapêuticas de substituição.¹³⁻¹⁵ Geralmente consideram-se duas

fontes de *stem cells* pluripotentes humanas: embrionárias (hESCs) e induzidas (iPSCs) cuja diferenciação reside em diferentes processos de cultura e na fonte original, ou seja, dos blastocitos versus células somáticas diferenciadas do adulto.^{12,14-16}

Os primeiros resultados, em modelos animais, da transplantação no espaço subretiniano de hESCs-EPR demonstraram a sua capacidade em manter a função visual e a integridade dos fotoreceptores sem a formação de teratomas ou outras reações patológicas.^{13,17-20}

Do ponto de vista técnico, a deposição do material a transplantar é feita por injeção de células em suspensão ou libertação de uma camada de células semeadas numa membrana de suporte.¹² Sabendo-se que o normal funcionamento do EPR é dependente das características específicas das suas células hexagonais, sem sinapses e com o seu componente apical e basal (polarizadas), é expectável que a técnica de transplantação celular em suspensão (hESCs-EPR não polarizado) coloque maiores problemas de segurança e piores resultados visuais (pela fraca orientação, integração e sobrevivência sobre uma membrana de Bruch envelhecida) relativamente à técnica em “placa”, pois nesta, a monocamada celular, estando já polarizada, pode promover uma melhor integração e função, à qual se alia a substituição da membrana de Bruch pelo material biocompatível (polímeros plasmáticos, Parylene C, polyester) da placa de suporte.^{12,15,21-23}

Schwartz et al, num ensaio de fase 1, com 18 olhos (dos quais 9 com DMI atrofica) submetidos a vitrectomia e injeção subretiniana de hESC-RPE em suspensão, não obteve nenhum evento adverso relacionado com a terapia celular, nomeadamente sinais de rejeição, hiperproliferação ou formação de teratomas. Relativamente à acuidade visual, dos 9 doentes com DMI e com *follow-up* de 6 meses, 4 melhoraram pelo menos 15 letras, 2 entre 11 e 14 e os restantes 3 estabilizaram. Embora com alguma reserva, demonstraram um aumento de pigmento subretiniano no bordo da área atrofica e em alguns casos foi possível demonstrar a reconstituição do EPR no OCT.¹⁶ Quanto à técnica em “placa”, apesar da evidência demonstrada nos ensaios em modelos animais colocam-se ainda vários desafios, sobretudo relacionados com o potencial de rejeição aos substratos utilizados e com as técnicas cirúrgicas de implantação.^{12,21-24}

DMI Degenerescência Macular da Idade

A corroborar esta preocupação, Ho et al, num ensaio de fase 1/2a que incluiu 35 olhos transplantados (via ab externo) com palucorcel (tecido derivado de células umbilicais humanas) alertou para a alta taxa de complicações severas como perfuração e descolamento de retina (36,4% e 15,2% respetivamente).²⁵

No que diz respeito ao transplante autólogo de iPSCs, o primeiro ensaio de fase 1 foi recentemente suspenso devido à deteção de três deleções na cópia do ADN no segundo paciente incluído.²⁶

Transplantes celulares combinados / Terapia génica

Como já referido, a progressiva atrofia dos fotorecetores e das restantes camadas retinianas levou a que diversos grupos de investigação tenham experimentado o transplante combinado de EPR com células retinianas progenitoras ou com a retina neurosensorial. Foi possível demonstrar a transformação das células progenitoras derivadas em neurónios maduros com marcadores característicos das células ganglionares, assim como uma ampla integração das células dadoras nas diferentes camadas da retina.^{27,28} Apesar destes resultados, permanece o grande desafio que é o restabelecimento das conexões sinápticas do nervo aferente com o circuito neural da retina recetora. Radtke et al reportou uma melhoria da acuidade visual nos 4 doentes transplantados com EPR e retina fetal.²⁹ Outra modalidade terapêutica, cuja aplicabilidade clínica depende da resolução de vários problemas de segurança, é a combinação da terapia génica veiculada pelas iPSCs através de vetores víricos ou não víricos.³⁰

Implantes Eletrónicos e Visão Artificial

Objeto de longa investigação, atualmente existem dois dispositivos eletrónicos (Argus II e Alpha-IMS) em fase de ensaio clínico multicêntrico, cujos resultados interinos tanto de segurança como de eficácia abrem perspectivas para a sua aplicabilidade clínica em doentes com visão igual ou inferior a 20/200 em ambos os olhos.³¹

Conclusão

Do exposto parece haver espaço para a implementação na clínica de novas terapêuticas com capacidade de restaurar a visão nestes doentes, desde que sejam resolvidos alguns problemas de segurança e comprovada a sua eficácia a longo prazo.

Bibliografia:

1. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation II. A surgical approach for age-related macular degeneration? Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1993; 231 (11): 635-641.
2. Algvere PV, Berglin L, Gouras P, et al. Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neo-vascularization. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1994; 232 (12): 707-716.
3. de Juan EJr, Loewenstein A, Bressler NM, et al. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II: a preliminary report in humans. Am. J. Ophthalmol 1998; 125 (5): 635-646.
4. van Meurs JC, Van Den Biesen PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. Am. J. Ophthalmol 2003; 136 (4): 688-695.
5. Majji AB, de Juan EJr. Retinal pigment epithelial autotransplantation: morphological changes in retina and choroid. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 2000; 238 (9): 779-791.
6. Phillips SJ, Sadda SR, Tso MO, et al. Autologous transplantation of retinal pigment epithelium after mechanical debridement of Bruch's membrane. Curr. Eye Res 2003; 26 (2): 81-88.
7. Algvere PV, Berglin L, Gouras P, et al. Transplantation of RPE in age-related macular degeneration: observations in disciform lesions and dry RPE atrophy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol 1997; 235 (3): 149-158.
8. Weisz JM, Humayun MS, De Juan E Jr, et al. Allogenic fetal retinal pigment epithelial cell transplant in a patient with geographic atrophy. Retina 1999;19(6): 540-5.
9. Peyman GA, Blinder KJ, Paris CL, et al. A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring. Ophthalmic Surg. 1991 Feb; 22(2):102-8.

10. Jousseaume AM, Joeres S, Fawzy N, et al. Mar. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy. *Ophthalmology* 2007; 114 (3): 551-560.
11. Caramoy A, Liakopoulos S, Menrath E, et al. Autologous translocation of choroid and retinal pigment epithelium in geographic atrophy: long-term functional and anatomical outcome. *Br. J. Ophthalmol* 2010 Aug; 94 (8): 1040-1044.
12. Nazari H, Zhang L, Zhu D, et al. Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: The promises and the challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Sep; 48:1-39.
13. Lund RD, Wang S, Klimanskaya I, et al. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. *Cloning Stem Cells* 2006;8 (3): 189-199.
14. da Cruz L, Chen FK, Ahmado A, et al. RPE transplantation and its role in retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Nov; 26(6): 598-635.
15. Kvant A, Grudzinska MK. Stem cell-based treatment in geographic atrophy: promises and pitfalls. *Acta Ophthalmol*. 2014 Feb;92(1):21-6.
16. Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, et al. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Apr 1;57(5): ORSFC1-9.
17. Li L, Turner JE. Optimal conditions for long-term photoreceptor cell rescue in RCS rats: the necessity for healthy RPE transplants. *Exp. Eye Res* 1991; 52 (6): 669-679.
18. Lu B, Malcuit C, Wang S, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells* 2009; 27 (9): 2126-2135.
19. Pinilla I, Cuenca N, Sauve Y, et al. Preservation of outer retina and its synaptic connectivity following subretinal injections of human RPE cells in the Royal College of Surgeons rat. *Exp. Eye Res*. 2007; 85 (3): 381-392.
20. de Smet MD, Lynch JL, Dejneka NS, et al. A Subretinal Cell Delivery Method via Suprachoroidal Access in Minipigs: Safety and Surgical Outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Jan 1;59(1):311-320.
21. Hu Y, Liu L, Lu B, et al. A novel approach for subretinal implantation of ultrathin substrates containing stem cell-derived retinal pigment epithelium monolayer. *Ophthalmic Res*. 2012; 48(4):186-91.
22. Diniz B, Thomas P, Thomas B, et al. Subretinal implantation of retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells: improved survival when implanted as a monolayer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jul 26; 54(7):5087-96.
23. Hsiung J, Zhu D, Hinton DR. Polarized human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelial cell monolayers have higher Resistance to oxidative stress-induced cell death than nonpolarized cultures. *Stem Cells Transl. Med*. 2014; 4 (1): 10-20 gh

24. Taylor CJ, Peacock S, Chaudhry AN, et al. Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types. *Cell Stem Cell*. 2012 Aug 3;11(2):147-52.
25. Ho AC, Chang TS, Samuel M, et al. Experience With a Subretinal Cell-based Therapy in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul; 179: 67-80.
26. Luo M, Chen Y. Application of stem cell-derived retinal pigmented epithelium in retinal degenerative diseases: present and future. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(1):150-159.
27. Klassen HJ, Ng TF, Kurimoto Y, Kirov I, et al. Multipotent retinal progenitors express developmental markers, differentiate into retinal neurons, and preserve light-mediated behavior. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45 (11): 4167-4173.
28. Nistor G, Seiler MJ, Yan F, et al. Three-dimensional early retinal progenitor 3D tissue constructs derived from human embryonic stem cells. *J. Neurosci. Methods* 2010; 190 (1): 63-70.
29. Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, et al. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol* 2008; 146 (2): 172-182.
30. Simara P, Motl JA, Kaufman DS. Pluripotent stem cells and gene therapy. *Transl. Res*. 2013;161 (4): 284-292.
31. Mills JO, Jalil A, Stanga PE. Electronic retinal implants and artificial vision: journey and present Eye (Lond). 2017 Oct; 31(10):1383-1398.



DMI

Degenerescência Macular da Idade

24 AS AJUDAS VISUAIS E O APOIO PSICOLÓGICO SÃO IMPORTANTES NA ATROFIA GEOGRÁFICA?

Tiago M. Rodrigues,¹ Catarina Paiva¹

¹Departamento de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

A Degenerescência Macular da Idade (DMI) é a principal causa de perda de visão central acima dos 50 anos no Mundo Ocidental.¹ A baixa visão consequente à DMI aumenta o risco de queda, fratura de anca e depressão² e reduz a qualidade de vida, nomeadamente, por comprometer a autonomia na execução das atividades de vida diária (AVDs).³ Apesar dos avanços terapêuticos das últimas décadas, as estratégias de reabilitação visual (RV) continuam a ter um papel central no tratamento holístico de doentes com DMI.

Os programas de RV implicam uma abordagem multidisciplinar, podendo incluir o aprovisionamento de ajudas visuais, treino de orientação e mobilidade, terapia ocupacional e apoio psicológico, entre outros.⁴ Não existem *guidelines* para o uso destes recursos; ao invés, devem ser empregues de forma a dar resposta às dificuldades e necessidades de cada doente, de forma individualizada.

Um dos objetivos mais comuns entre doentes com baixa visão é melhorar a performance de leitura.^{5,6} Desde logo, existem medidas simples que podem ser sugeridas, nomeadamente a otimização das condições de luminosidade, o uso de um atril (que evita posturas corporais incorretas) e de um tiposcópio (Figura 1A).

No entanto, a otimização da capacidade de leitura frequentemente implica o uso de uma ou mais ajudas visuais. As ajudas visuais são um conjunto de dispositivos óticos, não-óticos e eletrónicos que, aumentando a ampliação e/ou o contraste, permitem a execução de tarefas de alta acuidade.⁶

DMI Degenerescência Macular da Idade

Os dispositivos óticos comercialmente disponíveis são variados e incluem: (i) lentes de alta adição (LAA) (Figura 1B), esteticamente aceitáveis, permitem que ambas as mãos permaneçam livres, mas apenas disponíveis em ampliações até 12D; (ii) microscópios (Figura 1C), partilham as vantagens das LAA, disponíveis em ampliações maiores (habitualmente até 36D); no entanto, em ampliações elevadas, tornam a distância de trabalho muito pequena e desconfortável; (iii) lupas, que permitem aumentar a distância de trabalho e que, por norma, são de utilização intuitiva; as lupas de mão (Figura 1D), estão disponíveis em ampliações mais elevadas (até 39D), e podem incorporar uma fonte luminosa; por fim, as lupas de campo claro (Figura 1E) e réguas de leitura (Figura 1F) repousam sobre a folha, mas têm baixas ampliações.

Existem vários métodos para calcular a ampliação adequada para cada doente, nomeadamente aquele validado por Lovie-Kitchin e Whittaker.⁵ Este método tem em conta a reserva de acuidade visual (AV), bem como o objetivo de execução (tamanho de letra e velocidade de leitura). Uma estimativa grosseira da ampliação necessária pode ser obtida multiplicando a AV para perto, medida em notação métrica (M), por 4D. Finalmente, a ajuda ótica escolhida depende, não só da ampliação desejada, mas também da atividade a que se destina e das vantagens/desvantagens enumeradas anteriormente.

A maior parte da evidência robusta para o uso de dispositivos óticos em doentes com baixa visão provem do *Veteran Affairs Low Vision Intervention Trial* (LOVIT).^{7,8} Especificamente em doentes com DMI, um estudo retrospectivo de grande dimensão demonstrou que as ajudas visuais óticas aumentam significativamente a velocidade de leitura.⁹ Os doentes com DMI consideram as ajudas visuais úteis, sendo usadas de forma intensiva (> 1 h/dia) por \approx 46% destes doentes, e sobretudo para leitura recreativa.¹⁰

Existem vários protocolos de treino publicados para a maximização da performance de leitura com dispositivos óticos. Goodrich e colaboradores¹¹ compararam 3 modelos distintos e reportaram que, após 5 sessões de treino, os ganhos alcançados atingem um *plateau*. Um ensaio randomizado demonstrou que a implementação de visitas domiciliárias por técnicos habilitados (para além das sessões de treino em meio

hospitalar) não traz benefícios adicionais.¹² Por outro lado, o programa de reabilitação proposto por Coco-Martín e colaboradores⁶ inclui 4 sessões de treino em ambiente hospitalar e realça a importância das sessões de treino em casa com o apoio do companheiro(a) ou do prestador de cuidados.

Pode ser ainda sugerido o uso de outros dispositivos não-óticos, nomeadamente, de filtros coloridos (que restringem o espectro de comprimentos de onda transmitidos ao olho) (Figura 1G). No entanto, o uso destes filtros sobre a correção refrativa piora a visão cromática e não melhora a acuidade visual, nem a sensibilidade ao contraste de doentes com DMI.^{13,14}



Figura 1: Algumas das ajudas visuais óticas e não-ólicas disponíveis para a reabilitação visual de doentes com baixa visão por DMI. Incluem: o uso de atril, tiposcópio e luz fria corretamente posicionada (A); lentes de alta adição (B); microscópios (C); lupas de mão, com ou sem iluminação (D); lupas de campo claro (E); régua de leitura (F); e filtros coloridos (G).

Importa também enfatizar a importância do reconhecimento precoce de sintomas depressivos em doentes com DMI. Estima-se que entre 10% a 30% dos doentes com DMI avançada cumpram critérios de Depressão.² Por um lado, a motivação do doente é essencial para o sucesso de grande parte das estratégias de RV. Por outro lado, a Depressão per se piora o desempenho visual objetivo e subjetivo de doentes com DMI.¹⁵

DMI Degenerescência Macular da Idade

Neste âmbito, o *Low Vision Depression Prevention Trial in Age-Related Macular Degeneration* (VITAL) é um ensaio randomizado que incluiu doentes com DMI e sintomas depressivos subsindromáticos, e que comparou a eficácia da ativação comportamental (braço ativo) *versus* terapia de suporte (controlo).¹⁶ Ativação comportamental é uma terapia comportamental estruturada que promove comportamentos adaptativos e prioriza a capacidade de executar tarefas valorizadas pelo doente. Por outro lado, terapia de suporte é um tratamento psicológico não dirigido que oferece apoio emocional. Curiosamente, a estratégia de ativação comportamental reduziu em metade a incidência de Depressão aos 4 meses de seguimento¹⁶ e aumentou a autonomia na execução de AVDs dependentes da visão.¹⁷

Finalmente, salientamos que as estratégias de RV não se limitam àquelas aqui referidas. Estratégias emergentes, incluindo a aprendizagem perceptual¹⁸ e métodos de visualização excêntrica com treino oculomotor e o uso de microperimetria^{19,20} são alvo de intensa investigação.

Em suma, as intervenções integradas de reabilitação visual e de apoio psicológico na forma de abordagens multidisciplinares são de extrema importância na promoção da qualidade de vida de doentes com DMI, contribuindo para a manutenção e reacquirição de autonomia para as AVDs. Apesar de não existirem critérios definidos, salientamos o valor da referenciação precoce a serviços de RV. A referenciação deve ser feita numa fase em que o defeito visual comece a ter impacto na vida do doente, mas antes de se tornar completamente incapacitante. É nesta fase que as estratégias de RV têm maior eficácia e utilidade, podendo prevenir ou protelar a dependência de terceiros e estados depressivos.

Bibliografia:

1. Pennington et al. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)*. 2016; 3:34.
2. Brody et al. Depression, visual acuity and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2001; 108:1893-1900.
3. Scilley et al. Vision-specific health-related quality of life in age-related maculopathy patients presenting for low vision services. *Ophthalmic Epidemiol*. 2004; 11:131-136.
4. Markowitz. State-of-the-art: low vision rehabilitation. *Can J Ophthalmol*. 2016; 51(2):59-66.
5. Lovie-Kitchin et al. Prescribing near magnification for low vision patients. *Clin Exp Optom*. 1999; 82(6):214-224.
6. Coco-Martin et al. Design and evaluation of a customized reading rehabilitation program for patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120(1):151-159.
7. Stelmack et al. Outcomes of the Veterans Affairs Low Vision Intervention Trial (LOVIT). *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:608-17.
8. Kuyk et al. Health-related quality of life following blind rehabilitation. *Qual Life Res*. 2008; 17:497-507.
9. Nguyen et al. Improvements of reading speed after providing low-vision aids in patients with age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87(8):849-853.
10. DeCarlo et al. Use of Prescribed Optic Devices in Age-Related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci*. 2012; 89(9):1336-1342.
11. Goodrich G et al. Goldilocks and the three training models: a comparison of three models of low vision reading training on reading efficiency. *Vis Impair Res*. 2004; 6:135-52.
12. Reeves et al. Enhanced low vision rehabilitation for people with age related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88:1443-1449.
13. Eperjesi et al. The effects of coloured light filter overlays on reading rates in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(6):695-700.
14. Bailie et al. Functional perceived benefits of wearing coloured filters by patients with age-related macular degeneration. *Clin Exp Optom*. 96(5):450-454.
15. Rovner et al. Effect of depression on vision function in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(8):1041-1044.
16. Rovner et al. Low vision depression prevention trial in age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2204-2211.

17. Deemer et al. Functional outcomes of the low vision depression prevention trial in age-related macular degeneration. *IOVS*. 2017; 58(3):1514-1520.
18. Maniglia et al. Rehabilitation Approaches in Macular Degeneration Patients. *Front Syst Neurosci*. 2016; 10:107.
19. Rosengarth et al. Functional and structural brain modifications induced by oculomotor training in patients with age-related macular degeneration. *Front Psychol*. 2013; 4:428.
20. Ramírez Estudillo et al. Visual rehabilitation via microperimetry in patients with geographic atrophy: a pilot study. *Int J Retina Vitreous*. 2017; 3:21.

25 QUAL O PROTOCOLO DE SEGUIMENTO NA DMI ATRÓFICA?

Rita Flores,^{1,2,3} José Roque⁴

¹Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa

²Instituto de Microcirurgia Ocular IMO, Lisboa

³Hospital dos Lusíadas, Lisboa

⁴Oftalmologista do Instituto de Microcirurgia Ocular de Lisboa

A forma atrófica da Degenerescência Macular relacionada com a Idade (DMI) apresenta um espectro de alterações caracterizadas por lesão dos fotoreceptores, do epitélio pigmentado e da coriocapilar que, inicialmente, envolvem a região extrafoveal e, posteriormente, comprometem a fóvea, promovendo limitações funcionais importantes nas actividades de vida diária, nomeadamente, e sobretudo, nas tarefas que impliquem a visão de perto, como a leitura e a visão de pormenor e minucia.^{1,3}

Distinguem-se, actualmente, quatro estádios que representam um contínuo de progressão para a Atrofia Geográfica (AG):¹

1. **iORA**: incomplete Outer Retinal Atrophy (ORA)
2. **cORA**: complete ORA
3. **iRORA**: incomplete RPE and ORA (considerada como o início da AG)
4. **cRORA**: complete RPE e ORA, com critérios tomográficos específicos, nomeadamente:

- a) Presença de hipertransmissão com pelo menos 250 µm de diâmetro;
- b) Presença de atenuação ou disrupção do EPR com pelo menos 250 µm de diâmetro;
- c) Evidência de degenerescência dos fotorreceptores adjacentes, e;
- d) Ausência de ruptura do EPR.

Face a esta classificação, o protocolo de seguimento destes doentes deverá ter em linha de conta dois vectores fundamentais: Vector Funcional e Vector Estrutural ou de Imagem.

1. O Vector Funcional

a) Acuidade Visual

Parâmetro importante na monitorização desta doença mas cujo compromisso, muitas vezes tardio, inviabiliza a sua utilização no seguimento das formas mais iniciais.

Recomenda-se considerar a acuidade visual para longe e para perto, bem como avaliar a velocidade de leitura. A auto monitorização com Grelha de Amsler deverá ser também recomendada no sentido de detectar precocemente a metamorfopsia, sugestiva da presença de neovascularização sub-retiniana, complicação que pode surgir em cerca de 20% destes doentes.

b) Microperimetria Macular

Este método permite o estudo da sensibilidade retiniana da área macular, com possibilidade de quantificação, pelo que permite uma avaliação mais sensível da função macular. Por se tratar de um exame quantitativo e reprodutível ("microperimetry with tracking of eye movements"), oferece uma informação importante na monitorização da evolução da doença, sobretudo, e ainda mais, se associado a exames de imagem como por exemplo a Autofluorescência do Fundo Ocular.

c) Teste de Adaptação ao Escuro

O teste de adaptação ao escuro (Dark Adaptation Test) tem-se revelado como um teste muito sensível no estudo da DMI intermédia, postulando-se que esta função visual seja precocemente afectada nestas formas de doença.

Assim sendo a adaptação ao escuro poderá ser um exame a considerar no seguimento de doentes em todas as fases da doença (DMI), antes mesmo da instalação da Atrofia Geográfica.

2. O Vector Estrutural ou de Imagem

Este vector permite avaliar a evolução da atrofia em termos de dimensão e progressão da aproximação à fóvea, bem como da sua extensão em profundidade na espessura da retina.

a) Retinografia a cores

Tradicionalmente o mais usado, pode ser, por vezes, pouco informativo. Continua, no entanto, a ser a uma técnica de imagem de escolha no sentido de detectar alterações fenotípicas associadas à DMI (p.ex. hemorragias retinianas e alterações pigmentares).² De interesse actual poderá revestir-se a técnica “multicolor”, baseada no facto de diferentes comprimentos de onda penetrarem nas camadas da retina a diferentes profundidades, revelando detalhes da respectiva camada. Esta técnica permite obter dados adicionais na análise da área envolvida. A sua utilização na monitorização destes doentes é ainda opcional, dado que a sua especificidade ainda não está totalmente demonstrada.²

b) Autofluorescência do Fundo – FAF

Actualmente considerado o método de eleição para a análise da progressão da atrofia e avaliação do EPR. Permite não só a medição das áreas de hipoautofluorescência como também o estudo das características do bordo, nomeadamente a sua irregularidade e a identificação de pontos hiperautofluorescentes. Esta análise reveste-se de grande importância já que estes achados são consensualmente considerados como indicadores de mau prognóstico.²

c) Tomografia de Coerência Óptica – SD OCT

Permite uma visualização “in vivo”, em corte sectorial ou *en face*, da retina e do epitélio pigmentado. O OCT em estudo sectorial analisa a presença de hipertransmissão e a atenuação ou disrupção do EPR e da zona elipsóide. O OCT *en face* permite avaliar a perda dos foto-receptores estudando a zona elipsóide. O OCT melhorou de forma significativa a detecção da atrofia, e dos biomarcadores morfológicos associados à sua progressão, pelo que deve ser considerado o exame de imagem de referência para o diagnóstico e classificação da Atrofia Geográfica.^{2,4}

d) OCT-A

Permite o estudo da coriocapilar (está demonstrado que sob as zonas de atrofia há diminuição do fluxo na coriocapilar o que permite uma melhor visualização dos vasos da coroideia - *CC slap*) e permite confirmar ou não a coexistência de neovascularização coroideia associada, que pode surgir no bordo da lesão atrófica. É, no entanto, opcional no seguimento destes doentes, sobretudo se não existirem outros indicadores sugestivos da presença de neovascularização coroideia.²

e) Angiografia Fluoresceínica e/ou com Verde de Indocianina

A angiografia deve ser incluída na avaliação inicial, não só para diagnóstico diferencial, mas também para exclusão de neovascularização coroideia associada. Na ausência de sinais de suspeição da presença de neovascularização coroideia poderá ser dispensada nas avaliações subsequentes dos doentes com DMI atrófica.²

Dos métodos de Imagem referidos no seguimento da DMI atrófica, destacam-se como mais importantes a **Autofluorescência do Fundo** e a **Tomografia de Coerência Óptica SD OCT (sectorial e *en face*)**.^{1,2,4}

Não havendo, no momento actual, terapêutica demonstrada eficaz para a DMI Atrófica, o protocolo de seguimento destes doentes visa dois grandes objectivos fundamentais:

- avaliação da evolução funcional; e da progressão anatómica, quer ao nível nas camadas externas da retina, fotorreceptores e epitélio pigmentado, quer em relação à aproximação da fóvea, incluindo aspectos fenotípicos de relevância prognóstica;
- diagnosticar de forma rápida e precoce a eventualidade de ocorrência de neovascularização coroideia associada, para iniciar tratamento antiVEGF urgente.

Assim propõe-se a realização de:

- Testes Funcionais: Acuidade Visual e Microperimetria

- Testes Estruturais ou de Imagem: Autofluorescência e OCT **semestralmente a todos os doentes com DMI atrófica.**

O intervalo entre as avaliações poderá ser reduzido se a clínica assim o determinar, nomeadamente se ocorrerem alterações da acuidade visual e/ou se surgir uma metamorfopsia *de novo* ou modificação do seu padrão habitual.

Como nota final seria importante salientar que a utilização de apenas um método de imagem não será suficiente, nem optimizará, a avaliação da Atrofia Geográfica, pelo que se sugere a realização de uma abordagem plural em termos imagiológicos para que, de forma fiável, seja possível detectar e quantificar a progressão da atrofia.^{2,4}

Bibliografia:

1. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, Danis RP, Fleckenstein M, Freund KB, Grunwald J, Hoyng CB, Jaffe GJ, Liakopoulos S, Monés JM, Pauleikhoff D, Rosenfeld PJ, Sarraf D, Spaide RF, Tadayoni R, Tufail A, Wolf S, Staurengi G. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology* 2017. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.028. [Epub ahead of print]
2. Holz FG, Sadda SR, Staurengi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, Curcio CA, Danis R, Fleckenstein M, Freund KB, Grunwald J, Guymer R, Hoyng CB, Jaffe GJ, Liakopoulos S, Monés JM, Oishi A, Pauleikhoff D, Rosenfeld PJ, Sarraf D, Spaide RF, Tadayoni R, Tufail A, Wolf S, Schmitz-Valckenberg S; CAM group: Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*. 2017 Apr;124(4):464-478.
3. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurengi G, Chew EY, Fleckenstein M, Holz FG; CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. GEOGRAPHIC ATROPHY: Semantic Considerations and Literature Review. *Retina* 2016; 36(12):2250-2264.
4. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence

Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology* 2014; 121(8):1572-8.



GER
GRUPO DE
ESTUDOS
DA RETINA
PORTUGAL



ANGELINI